

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP00/05523

18.08.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 8月20日

REC'D 05 OCT 2000

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第234718号

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

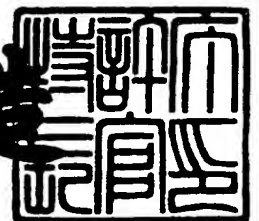
10/069180

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3075974

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 A99119  
 【提出日】 平成11年 8月20日  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 A61K 31/33  
 C07D307/78  
 【発明の名称】 三環性ジヒドロフラン誘導体、その製造法及び剤  
 【請求項の数】 15  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町 6 丁目 4 5 番 2 0 号  
     【氏名】 大川 滋紀

---

【発明者】  
     【住所又は居所】 大阪府茨木市舟木町 6 番 2 6 - 1 3 0 1  
     【氏名】 橋本 忠俊  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 兵庫県明石市魚住町西岡 2 3 7 6 番地の 7  
     【氏名】 塚本 徹哉  
 【特許出願人】  
     【識別番号】 000002934  
     【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
 【代理人】  
     【識別番号】 100073955  
     【弁理士】  
     【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫  
 【選任した代理人】  
     【識別番号】 100110456  
     【弁理士】  
     【氏名又は名称】 内山 務



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

---

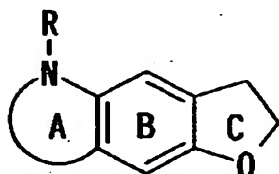
【書類名】 明細書

【発明の名称】 三環性ジヒドロフラン誘導体、その製造法及び剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



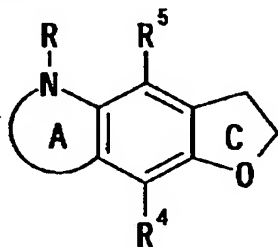
〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】 A環が置換基を有していてもよい炭化水素基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 式

【化 2】



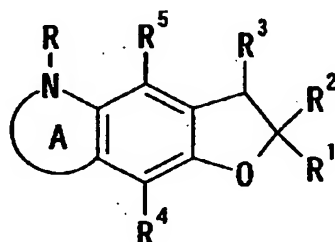
〔式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。但し、 $R^4$ 及び $R^5$ は両方が同時に水素原子を示さない。〕で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】  $R^4$  及び  $R^5$  が同一又は異なってそれぞれ低級アルキル基又は低級アルコキシ基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】  $R^4$  及び  $R^5$  がそれぞれ低級アルキル基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】 式

【化 3】

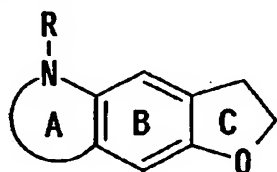


〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子、カルボキシ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 9】 式

【化 4】



〔式中、A 環は更に置換基を有していてもよい非芳香族 5 ないし 7 員含窒素複素環を、B 環は更に置換基を有するベンゼン環を、C 環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、R は水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 10】 脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤である請求項 9 記載の組成物。

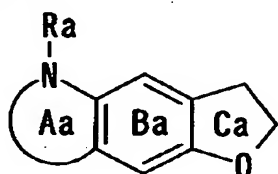
【請求項 11】神経変性疾患がパーキンソン病又はアルツハイマー病である請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】排尿障害又は尿失禁の予防治療剤である請求項 9 記載の組成物。

【請求項 13】経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤である請求項 9 記載の組成物。

【請求項 14】式

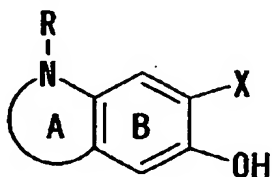
【化 5】



〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族 5 ないし 7 員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩を含有することを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤。

【請求項 15】式

【化 6】



〔式中、Xは置換基を有していてもよいアリル基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の B 環上の置換基 X とヒドロキシ基を閉環することを特徴とする請求項 1 記載の化合物又はその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する新規三環性ジヒドロフラン

誘導体、その製造法及びそれを含有する医薬組成物に関する。

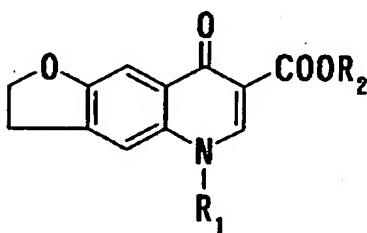
【0002】

【従来の技術】

生体内での活性酸素種の生成及びそれに伴う過酸化脂質の生成が、膜障害や酵素障害を介して生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになるにつれて、過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられるようになってきた。現在、医薬分野で用いられる過酸化脂質生成抑制剤としては、主としてビタミンC、ビタミンE及びβ-カロテン等の天然抗酸化物の誘導体及びフェノール誘導体が知られているが（福沢健治著、日本臨床46巻、2269～2276頁、1988年、及び Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A. R., Ann. N. Acad. Sci., 669巻, 7-20, 1992年）、これらは作用が不十分であったり、副作用が認められる等、実用的に必ずしも満足できるものではない。

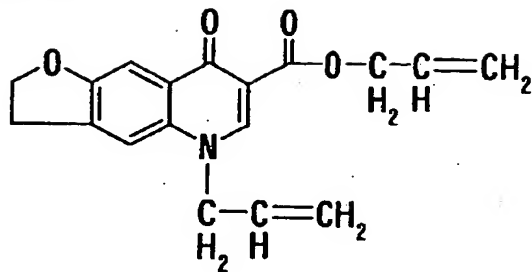
【0003】

一方、フロ[2,3-f]キノリン誘導体として、特開昭52-23096に、式【化7】



〔式中、 $R_1$ はC-原子数1ないし6を有する不飽和、直鎖又は分子鎖のアルキル基、 $R_2$ は水素又はC-原子数1ないし6を有する飽和又は不飽和直鎖又は分子鎖のアルキル基を表す。〕で表されるキノリンカルボン酸誘導体、並びに $R_2$ が水素を表す場合には、無機又は有機塩基との生理学的に許容可能な塩、その製法及びこれを含有する尿路感染治療剤が、化合物として具体的に

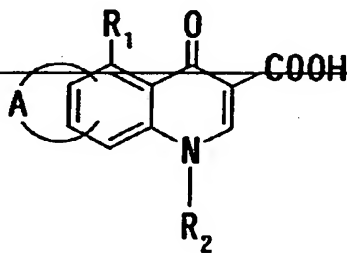
【化 8】



等が記載されている。

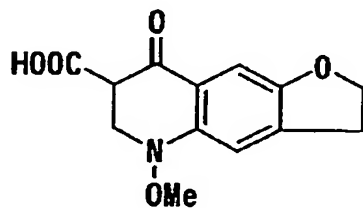
特開昭 50-117908 には、式

【化 9】



〔式中、A は炭素数 2 ないし 3 個よりなるアルキレン基（但し、このアルキレン基はその炭素数の末端又は炭素鎖の途中に酸素原子 1 ないし 2 個を含んでもよい。）を示し、このアルキレン基は、ベンゼン環上の互いに隣接する 2 個の炭素原子に結合する。R<sub>1</sub> は水素原子、アミノ基を示し、R<sub>1</sub> が水素原子の時 R<sub>2</sub> は低級アルコキシ基、低級アミノアルキル基、低級アルケニル基を示し、R<sub>1</sub> がアミノ基の時 R<sub>2</sub> はアルキル基を示す。〕で表されるキノロンカルボン酸誘導体を有効成分として含有する家畜の抗菌性薬剤が、化合物として具体的に

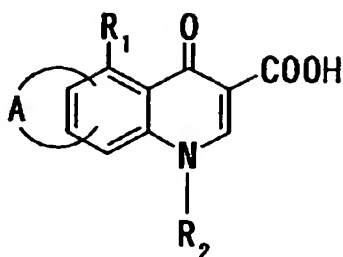
【化 10】



等が記載されている。

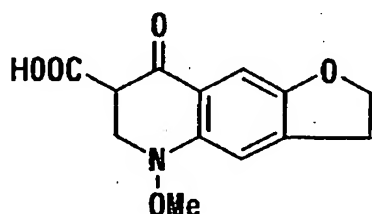
特開昭 50-117909 には、式

【化 1 1】



〔式中、Aは炭素数2ないし3個よりなるアルキレン基（但し、このアルキレン基はその炭素数の末端又は炭素鎖の途中に酸素原子1ないし2個を含んでもよい。）を示し、このアルキレン基は、ベンゼン環上の互いに隣接する2個の炭素原子に結合する。R<sub>1</sub>は水素原子、アミノ基を示し、R<sub>1</sub>が水素原子の時R<sub>2</sub>は低級アルコキシ基、低級アミノアルキル基、低級アルケニル基を示し、R<sub>1</sub>がアミノ基の時R<sub>2</sub>はアルキル基を示す。〕で表されるキノロンカルボン酸誘導体を有効成分として含有する魚類の細菌性疾病の予防及び治療剤が、化合物として具体的に

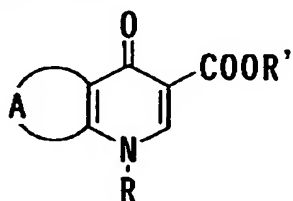
【化 1 2】



等が記載されている。

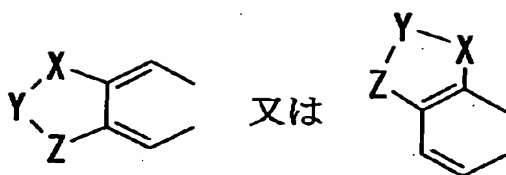
特開昭47-1081には、式

【化 1 3】



〔式中、R及びR' は水素原子又はアルキル基を表し、Aは二価の基

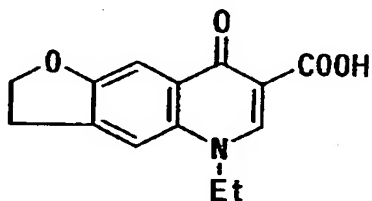
【化 14】



(式中X, Y, Zは、 $-X-Y-Z-$ が $-O-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-O-CH_2-$ であるように、ジヒドロフラン環を形成し、この際X, Y, Zによって形成される環は、1個又は3個のオキシ基によって置換されてよい)を表す。

〕のキノリンカルボン酸誘導体及び無機又は有機塩基とのこのカルボン酸の塩を製造する製法が、化合物として具体的に

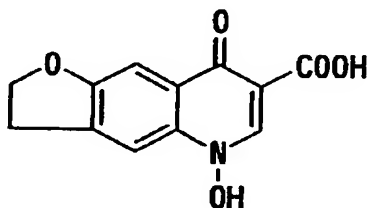
【化 15】



等が記載されている。

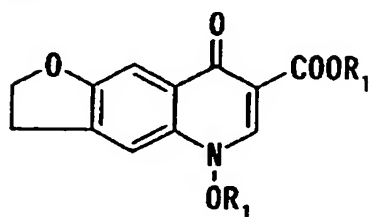
特開昭49-30369には、式

【化 16】



によって示される1-ヒドロキシ-4-キノロン-3-カルボン酸誘導体と、アルキル化剤とを反応させて式

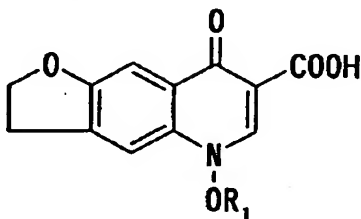
【化 17】





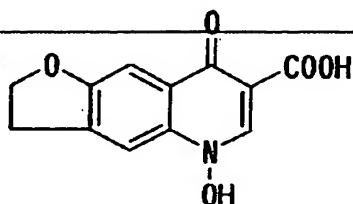
〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基を示す。〕によって表されるキノリンカルボン酸誘導体を得、次いでこのものを加水分解することを特徴とする式

【化 18】



〔式中、 $R_1$ は前記に同じ。〕によって表されるキノリンカルボン酸誘導体の製造方法が、化合物として具体的に

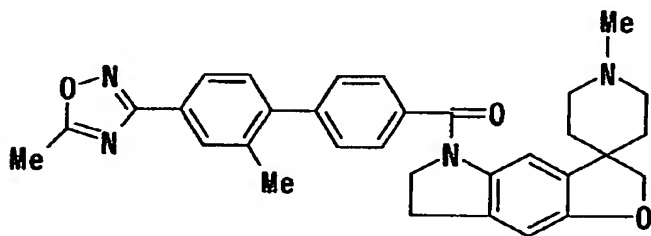
【化 19】



等が記載されている。

ヨーロッパ ジャーナル オブ ファーマコロジー (Eur.J.Pharmacol.) (1988), 346(2/3), 175-180には、抗うつ作用を有するフロ[2,3-f]インドール誘導体として

【化 20】



が記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

優れた抗酸化作用に基づいた過酸化脂質生成抑制作用を有し、薬物動態に優れた過酸化脂質生成抑制剤（抗酸化剤）は、中枢神経系の疾患や障害（例えば虚血

性の中樞神経障害（例、脳梗塞、脳出血、脳浮腫等）、中樞神経損傷（例、頭部外傷、脊髄損傷、むち打ち症等）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症等）、血管性痴呆（例、多発性梗塞性痴呆、ピンスワンガー病等）、躁鬱病、鬱病、精神分裂病、慢性疼痛、三叉神経痛、偏頭痛等）、循環器系の疾患や障害（例えば虚血性心疾患（例、心筋梗塞、狭心症等）、動脈硬化、PTCA（percutaneous transluminal coronary angioplasty：経皮経管冠動脈形成術）後の動脈再狭窄、下部尿路の疾患や障害（例、排尿障害、尿失禁）等）、糖尿病性神経症等の予防治療に優れた効果を期待することができる。

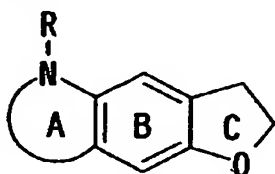
しかしながら、現状では十分満足できるものが見い出されていないため、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、医薬品として十分満足のできる化合物の開発が切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】

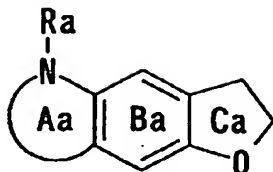
本発明者らは、過酸化脂質生成抑制作用を有する化合物を求めて種々検討した結果、ジヒドロベンゾフラン環の5位及び6位に含窒素非芳香族複素環が縮合し、かつ4位又は(及び)7位に置換基を有している（下式のB環に置換基を有する）ことに化学構造上の特徴を有する式

【化21】



〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩（以下、化合物（I）と略記する場合がある）を初めて合成し、これらの新規化合物が予想外にもその特異な化学構造に基づいて優れた過酸化脂質生成抑制作用等を有し、更に、化合物（I）を含む式

【化 2 2】



〔式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Raは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩（以下、化合物（I'）と略記する場合がある）が優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、临床上用いられる医薬品として優れた効果、性質を有することを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

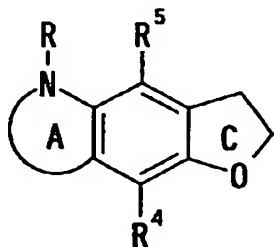
【0 0 0 6】

即ち、本発明は、

- （1）化合物（I）、
- （2）A環が置換基を有していてもよい炭化水素基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記（1）記載の化合物、
- （3）A環が低級アルキル基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環である前記（1）記載の化合物、

$i \neq j$      $\text{C}_3$

【化 2 3】



〔式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。但し、 $R^4$ 及び $R^5$ は両方が同時に水素原子を示さない。〕で表される化合物又は

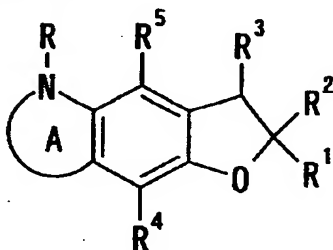
その塩である前記（１）記載の化合物、

（５） $R^4$ 及び $R^5$ が同一又は異なってそれぞれ低級アルキル基又は低級アルコキシ基である前記（４）記載の化合物、

（６） $R^4$ 及び $R^5$ がそれぞれ低級アルキル基である前記（４）記載の化合物、

（７）式

【化 2 4】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、カルボキシ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩である前記（１）記載の化合物、

（８）化合物（Ｉ）のプロドラッグ、

（９）化合物（Ｉ）を含有することを特徴とする医薬組成物、

（１０）脳血管障害、頭部外傷又は神経変性疾患の予防治療剤である前記（９）記載の組成物、

（１１）神経変性疾患がパーキンソン病又はアルツハイマー病である前記（１０）記載の組成物、

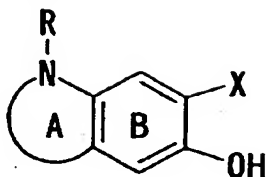
（１２）排尿障害又は尿失禁の予防治療剤である前記（９）記載の組成物、

（１３）経皮経管冠動脈形成後の再狭窄の予防治療剤である前記（９）記載の組成物、

（１４）化合物（Ｉ'）を含有することを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤、及び

（１５）式

【化 2 5】



〔式中、Xは置換基を有していてもよいアリル基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩のB環上の置換基Xとヒドロキシ基を閉環することを特徴とする化合物（I）の製造法等に関する。

【0 0 0 7】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば鎖状又は環状炭化水素基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

- (i) 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、
- (ii) 低級アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、
- (iii) 低級アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、
- (iv) C<sub>3-6</sub>シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、
- (v) C<sub>6-14</sub>アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等、好ましくはフェニル等）、
- (vi) C<sub>7-16</sub>アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等、好ましくはベンジル等）。

## 【0008】

該「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(2)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル、(3)低級アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、(4)低級アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、(5)シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等）、(6)アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-10}$ アリール等）、(7)アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等の $C_{7-11}$ アラルキル等）、(8)ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ、(9)アリールオキシ（例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ等）、(10)低級アルカノイル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、(11)アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル）、(12)低級アルカノイルオキシ（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ等）、(13)アリールカルボニルオキシ（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ等）、(14)カルボキシ、(15)低級アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、(16)カルバモイル、チオカルバモイル、(17)モノ-低級アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル等）、(18)ジ-低級アルキルカルバモイル（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル等）、(19) $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル（例えば、フェニルカルバモイ

ル、ナフチルカルバモイル等)、(20)アミジノ、(21)イミノ、(22)アミノ、(23)モノー低級アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、(24)ジー低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、(25)アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ等)、(26)ヒドロキシ、(27)ニトロ、(28)シアノ、(29)メルカプト、(30)スルホ、(31)スルフィノ、(32)ホスホノ、(33)スルファモイル、(34)モノー低級アルキルスルファモイル(例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、ブチルスルファモイル等のモノー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル等)、(35)ジー低級アルキルスルファモイル(例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジプロピルスルファモイル、ジブチルスルファモイル等のジー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル等)、(36)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ、(37)アリールチオ(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の $C_{6-10}$ アリールチオ等)、(38)低級アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル等)、(39)アリールスルフィニル(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル等)、(40)低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等)、(41)アリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル等)、(42)置換基を有していてもよい複素環基、(43)オキソ等が挙げられる。置換基が(25)アルキレンジオキシである場合は、隣接する2個の炭素原子とともに環を形成することが望ましい。

## 【0009】

「炭化水素基」の置換基としての「(2)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、

臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等、好ましくはメチル等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(8)ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等)等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(36)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の $C_{1-6}$ アルキルチオ)等が挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

「炭化水素基」の置換基としての「(42)置換基を有していてもよい複素環基」としては、本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。



## 【0010】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1又は2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、更に好ましくは1又は2個）含む芳香族複素環基、飽和若しくは不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、~~1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、~~テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5又は6員の芳香族単環式複素環基及び、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル、1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イル等の8ないし12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5又は6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環又は前記した5又は6員の芳香族単環式複素環基の同一又は異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられ

る。

該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の飽和若しくは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0011】

該「複素環基」が有していてもよい「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアミノ基、(3)置換基を有していてもよいアリール基、(4)置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、(5)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、(6)置換基を有していてもよいアルケニル基、(7)置換基を有していてもよいアルキニル基、(8)置換基を有していてもよいアミジノ基、(9)置換基を有していてもよいヒドロキシ基、(10)置換基を有していてもよいチオール基、(11)エステル化されていてもよいカルボキシ基、(12)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(13)置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、(14)アシル基、(15)ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、(16)シアノ基、(17)ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

「複素環基」の置換基としての「(1)アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。「(1)アルキル基」の置換基としては、低級アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等）、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミジノ及びアリール（例えば、フェニル等の $C_{6-14}$ アリール等）から選ばれる置換基で置換さ

れていてもよいアラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ等の $C_{7-16}$ アラルキルオキシ等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

「複素環基」の置換基としての「(3)アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。「(3)アリール基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(4)シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。「(4)シクロアルケニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(5)シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。「(2)シクロアルキル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(6)アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。「(6)アルケニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(7)アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1

ーヘキシニル、2ーヘキシニル、3ーヘキシニル、4ーヘキシニル、5ーヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。「(7)アルキニル基」の置換基としては、前記した「(1)アルキル基」の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「(2)アミノ基」、「(8)アミジノ基」、「(9)ヒドロキシ基」及び「(10)チオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、これらの置換基は更にアリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）及び複素環基等で置換されていてもよい。該「複素環基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等が用いられる。また、置換基としての「(2)アミノ基」は、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の環状アミノ等が挙げられる。

「(11)エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エ

トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

該「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。

該「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「(12)置換基を有してもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）等が挙げられる。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニル

カルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3ないし8員（好ましくは5又は6員）の環状アミノカルボニル等が挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(13)チオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「(12)カルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「複素環基」の置換基としての「(17)アシル基」としては、本明細書中で用いられるアシル基と同様のものが挙げられる。

---

該「複素環基」は、前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし4個、好ましくは1又は2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には同一又は異なっているもよい。

「複素環基」の置換基としての「(2)置換基を有していてもよいアミノ基」としては、本明細書で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

#### 【0012】

本明細書で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

該「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」として具体的には、例えばモノ-低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、ジ-低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基（

例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ等)等が挙げられる。

該「アミノ基」の置換基としては、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。置換基が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

該「環状アミノ基」の「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。該「環状アミノ基」は、前記の置換基を、環状アミノ基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なってもよい。

#### 【0013】

本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えばカルボン酸又はスルホン酸から誘導されるアシル等が挙げられる。

具体的には、ホルミル、低級アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル等）、アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、ナフチルメチルカルボニル等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、低級アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルを有していて

もよい $C_{6-10}$ アリアルスルホニル（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、トシル等）、アラルキルスルホニル（例えば、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ナフチルメチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリアル- $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等）等が挙げられる。これらの基は更に1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい。

【0014】

上記式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を示す。

A環で示される「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含む非芳香族5ないし7員（好ましくは5又は6員）含窒素複素環等が挙げられ、具体例としては、2,3-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2-ジヒドロピロリジン、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-アゼピン等が挙げられる。

「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」が更に有していてもよい置換基としては、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、アリアルオキシ基（例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリアルオキシ等）、低級アルカノイル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、アリアルカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリアル-カルボニル）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ等）、アリアルカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリアル-カルボニルオキシ等）、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-低級アルキルカル



バモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、ジ低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、 $C_{6-10}$ アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等）、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、ジ低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等のジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ等）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ等）、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、ブチルスルファモイル等のモノー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル等）、ジ低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジプロピルスルファモイル、ジブチルスルファモイル等のジー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の $C_{6-10}$ アリールチオ等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチ

ルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル等)等が挙げられる。置換基がアルキレンジオキシ基である場合は、隣接する2個の炭素原子とともに環を形成することが望ましい。

A環で示される「非芳香族5ないし7員含窒素複素環」は、例えば前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし4個、好ましくは1又は2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一又は異なっているもよい。

A環としては、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環等が好ましく、低級アルキル基(好ましくはメチル等)で更に置換されていてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環等が更に好ましく、非芳香族5員含窒素複素環等が特に好ましい。

#### 【0015】

上記式中、B環は更に置換基を有するベンゼン環を示す。

「ベンゼン環」が更に有する置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、アミノ基、及び酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基等が挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有するアミノ基、置換基を有していてもよいアルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基等が挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の

低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ等が挙げられる。「アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アルコキシ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっているもよい。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアリールオキシ基」における「アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ等の  $C_{6-10}$  アリールオキシ等が挙げられる。「アリールオキシ基」が有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アリールオキシ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっているもよい。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有するアミノ基」としては、例えば置換基を1又は2個有するアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基等が挙げられる。「置換基を1又は2個有するアミノ基」及び「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としての「②置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基を1又は2個有するアミノ基」及び「置換基を有していてもよい環状アミノ基」と同様のものが挙げられる。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルチオ基」における「アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の  $C_{1-6}$  アルキルチオ等が挙げられる。「アルキルチオ基」有していてもよい置換基としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アルキルチオ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なっているもよい。

「ベンゼン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアリールチオ基」における「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ

等のC<sub>6-10</sub>アリールチオ等が挙げられる。「アリールチオ基」が有していてもよい「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。「アリールチオ基」は、前記の置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一又は異なっているとしてもよい。

B環で示される「ベンゼン環」は前記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1又は2個、好ましくは2個有し、置換基数が2個の場合は同一又は異なっているとしてもよい。

B環としては全置換されたベンゼン環が好ましい。

【0016】

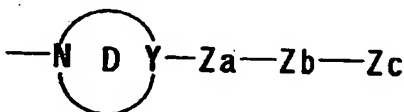
上記式中、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を示す。

C環で示される「ジヒドロフラン環」が更に有していてもよい置換基としては、例えばカルボキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基等が挙げられる。

「ジヒドロフラン環」の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられるが、「炭化水素基」の置換基として「置換基を有していてもよい環状アミノ基」も好ましく用いることができる。

該「置換基を有していてもよい環状アミノ基」としては、例えば式

【化26】



〔式中、Zcは水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよい芳香族基、

D環は置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし8員含窒素複素環、

Yは炭素原子又は窒素原子、

Zaは結合手、酸素原子、硫黄原子、式NR<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は水素原子、置換基を

有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基、及び Zb は結合手又は置換基を有していてもよく、かつ、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基を示す。) で表される基等が挙げられる。

# 【0017】

Zc で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等) 等が挙げられる。該「アルキル基」が有していてもよい「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが挙げられる。

Zc で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数 6 ないし 14 個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例としてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アンスリル等の C<sub>6-14</sub> アリール等が挙げられる。このうちフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリールが好ましい。特に好ましくは、フェニルである。

該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上 (例えば 1 ないし 4 個) を含む 5 ないし 10 員の単環又はその縮合芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、イソキノリン、キノリン、カルバゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール等の芳香族複素環、あるいはこれらの環 (好ましくは 5 又は 6 員の単環) が 1 個あるいは複数個 (好ましくは 1 又は 2 個、更に好ましくは 1 個) の芳香環 (例、ベンゼン環、ピリジン環等) と縮合して形成された環から任意の水素原子を除

いてできる 1 価基等が挙げられる。「芳香族複素環基」の好ましい例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンズイミダゾリル、2-ピリドチアゾリル等が挙げられる。更に好ましくは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-インドリル、3-インドリル等である。

Zcで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、 $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等）、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例、フェニル、ナフチル等）、 $C_{6-10}$ アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等）等が挙げられる。置換基が $C_{1-3}$ アルキレンジオキシである場合は、隣接する 2 個の炭素原子とともに環を形成することが望ま

しい。

上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」は、例えば上記の置換基をその環上の置換可能な位置に、1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一又は異なってもよい。

Zcは、好ましくは置換基を有していてもよい芳香族基、更に好ましくは置換

基をそれぞれ有していてもよい $C_{6-14}$ アリール（好ましくはフェニル）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-インドリル又は3-インドリル、特に好ましくは置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールである。該「置換基」として、好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルである。Zcは、更に好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール（好ましくはフェニル）である。

## 【0018】

D環で示される「置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし8員含窒素複素環」の「5ないし8員含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含む5ないし8員の飽和又は不飽和の複素環等が挙げられる。具体例としては、ピペリジン、ピペラジン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン、ピロリジン、1H-アゼピン、1H-2, 3-ジヒドロアゼピン、1H-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピン、1H-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピン、1H-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン、1H-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1H-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン、1, 2-ジヒドロアゾシン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアゾシン、1, 2-ジヒドロ-1, 5-ジアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 5-ジアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-1, 5-ジアゾシン等が挙げられる。このうち好ましくは6員含窒素複素環である。更に好ましくはピペリジン、ピペラジン等である。

該「5ないし8員含窒素複素環」が有していてもよい「置換基」としては、前記Zcで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが1ないし3個用いられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。



D環は、好ましくは置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい6又は7員含窒素複素環、更に好ましくは1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピン、ピペリジン又はピペラジンである。

【0019】

Yが炭素原子を示す場合、例えば式： $>C(R^{10})-$ で表される基が挙げられる。該式中、 $R^{10}$ としては、水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、 $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等）、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例、フェニル、ナフチル等）、 $C_{6-10}$ アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等）等が挙げられる。

$R^{10}$ は、好ましくは、水素原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等である。

Yが窒素原子を示す場合、Zaは結合手が好ましい。

Yは、好ましくは CH 又は N である。更に好ましくは CH である。

R<sup>9</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R<sup>9</sup>で示される「アシル基」としては、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

R<sup>9</sup>は好ましくは、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキルである。更に好ましくは水素原子である。

【0020】

Zaは好ましくは、結合手又は式NR<sup>9</sup>（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される基である。

Zbで示される「置換基を有していてもよく、かつ、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」の「酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、  
(i) メチレン又は (ii) 飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素の異なった2個の炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ取り除いてでき、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を炭素原子間又は末端のいずれの位置に1ないし2個、好ましくは1個含んでいてもよい2価の基を示す。このうち炭素数が1ないし8個のものが好ましい。

具体的な例としては、

- (i) C<sub>1-8</sub>アルキレン（例、-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>- 等）
- (ii) C<sub>2-8</sub>アルケニレン（例、-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH- 等）
- (iii) C<sub>2-8</sub>アルキニレン（例、-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 等）
- (iv) 式： -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- （式中、p及びqはそれぞれ0ないし8の整数、かつp+qは1ないし8の整数、MはO、NR<sup>11</sup>、S、SO又はSO<sub>2</sub>

を示す)で表される基等が挙げられる。式中の $R^{11}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等)、 $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル等)、 $C_{7-11}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル等)又はアシルを示す。該「アシル」としては、前記した「アシル」と同様のものが挙げられる。

Mは、好ましくはO、 $NR^{11}$ である。このうち $R^{11}$ は水素原子が好ましい。

p及びqは、それぞれ0ないし5の整数が好ましい。更に好ましくは0ないし4の整数である。

---

該「酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよい2価の脂肪族炭化水素基」が有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル等)、置換基を有していてもよい $C_{7-11}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル等)、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、オキシ、アシル等が挙げられる。上記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」及び「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、前記Zcで示される芳香族基の置換基について詳述したものと同様のものが挙げられる。上記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」、「置換基を有していてもよい $C_{7-11}$ アラルキル」及び「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」における「

置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが挙げられる。上記「アシル」としては、前記した「アシル」と同様のものが挙げられる。

該置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個置換されていてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

Zbは好ましくは、結合手又は式： $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_q-$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基である。更に好ましくは結合手又は式： $-(CH_2)_p-NR^{11}-(CH_2)_q-$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基である。

「ジヒドロフラン環」の置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、前記した「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としての「②置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

C環で示される「ジヒドロフラン環」は前記の置換基をその環上の置換可能な位置に 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合は同一又は異なってもよい。

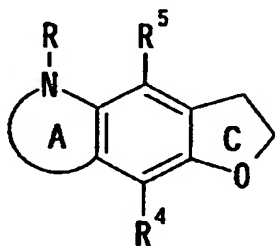
上記式中、Rは水素原子又はアシル基を示す。

Rで示される「アシル基」としては、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

【0021】

化合物（I）としては、式

【化 2 7】



〔式中、 $R^4$ 及び $R^5$ が同一又は異なってそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、又は酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕

但し、 $R^4$ 及び $R^5$ は両方が同時に水素原子を示さない。)で表される化合物又はその塩等が好ましい。

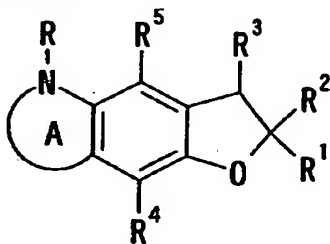
$R^4$ 又は $R^5$ で示される「ハロゲン原子」及び「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記したB環の置換基としての「ハロゲン原子」及び「酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

$R^4$ 及び $R^5$ としては、両方が同時に水素原子を示さず、同一又は異なってそれぞれ酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を介していてもよく置換基を有していてもよい炭化水素基である場合が好ましく、それぞれ低級アルキル基又は低級アルコキシ基である場合が更に好ましく、それぞれ低級アルキル基（好ましくはメチル、t-ブチル等）である場合が特に好ましい。

【0022】

化合物(I)としては、式

【化28】



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、カルボキシ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩等が更に好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記したC環の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

上記式中、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよいアミノ基を示す。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、前記したC環の置換基としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

上記式中、Aa環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を示す。

Aa環で示される「更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環」としては、前記したA環で表される「更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。

上記式中、Ba環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

Ba環で示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記したB環であるベンゼン環が有する置換基と同様のものが挙げられる。

上記式中、Ca環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を示す。

Ca環で示される「更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環」としては、前記したC環で表される「更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環」と同様のものが挙げられる。

上記式中、Raは水素原子又はアシル基を示す。

Raで示される「アシル基」としては、前記したRで表される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

### 【0023】

化合物(I)又は化合物(I')の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、又はアルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等と

の塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物(I)又は化合物(Ia)内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

#### 【0024】

化合物(I)製造法について以下に述べる。なお、化合物(Ia)及び(Ib)は化合物(I)に含まれる化合物である。

また、化合物(I')は化合物(I)と同様の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。

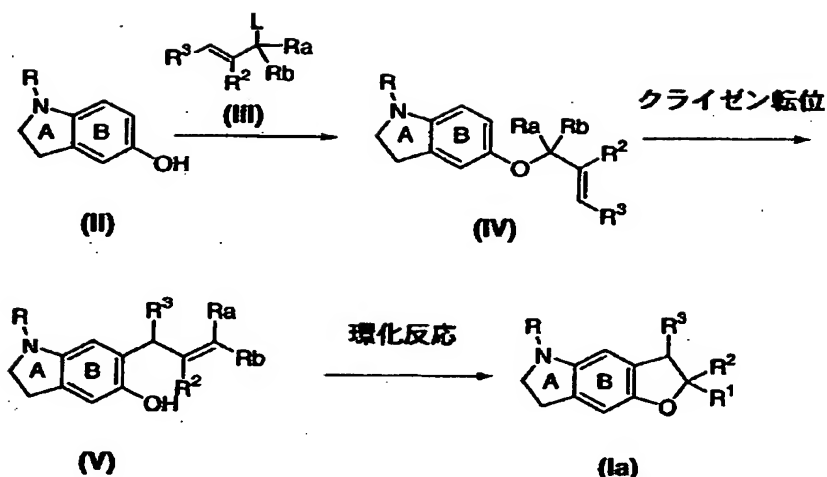
#### 【0025】

化合物(I)は、合成法1に示した工程により製造される。

化合物(III)、(VI)、(X)、(XII)、(XIII)、(XX)、(XXX)及び(XXXIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

## 【化 29】

## 合成法1



化合物 (IV) は、化合物 (II) と化合物 (III) とを所望により塩基の存在下で反応させることにより製造される。

式中の R a 及び R b は R<sup>1</sup> の一部を形成する置換基で「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

L で示される「脱離基」としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-5</sub> アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ」としては、例えば C<sub>1-6</sub> アルキル（例、メチル、エチル等）、C<sub>1-6</sub> アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）及びニトロから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基



類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

前記反応に代え、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1~27頁)を用いることもできる。

該反応は、化合物(II)と化合物(III)中、LがOHである化合物とを、アゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレート等)及びホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)の存在下反応させる。

化合物(III)中、LがOHである化合物の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」及び「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

#### 【0026】

化合物(V)は、化合物(IV)をクライゼン転移することにより製造される。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

また、所望により酸触媒を用いて本反応を行ってもよい。酸触媒としては、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸類等が用いられる。酸触媒の使用量は、例えばルイス酸の場合、通常化合物(IV)1モルに対し約0.1ないし約20モル、好ましくは約0.1ないし約5モルである。反応時間は通常約30分ないし約24時間、好ましくは約1時間ないし約6時間である。反応温度は通常約-70ないし約300℃、好ましくは約150ないし約250℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

化合物(Ia)は化合物(V)をプロトン酸又はルイス酸存在下、閉環することにより製造することができる。プロトン酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類が、ルイス酸類としては例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、四塩化チタン、塩化スズ(IV)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素等が用いられる。通常、プロトン酸又はルイス酸はそれぞれ単独で用いられるが、所望により両者を組み合わせてもよい。プロトン

酸を用いる場合は、化合物 (V) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 200 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 100 モル用いる。ルイス酸を用いる場合は、化合物 (V) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。生成物 (VI) は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

#### 【0027】

化合物 (Ia) はまた、化合物 (V) とハロゲン化試薬とを反応させることによっても製造することができる。

「ハロゲン化試薬」としては、臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン類、N-ブromoこはく酸イミド等のイミド類、ベンジルトリメチルアンモニウムヨードジクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等のハロゲン付加物類等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、ニトロアルカン類、芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

本反応は、所望により、塩基若しくはラジカル開始剤の存在下、又は光照射下で行われる。

「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の塩基性塩類、ピリジン

、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の三級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(V) 1モルに対し約0.8ないし約10モルである。

「ラジカル開始剤」としては、例えば過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等が挙げられる。ラジカル開始剤の使用量は、化合物(V) 1モルに対し約0.01ないし約1モルである。

光照射の場合、ハロゲンランプを用いることができる。

反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することもできる。

化合物(Ia)は化合物(V)を、所望により塩基の存在下、有機過酸で処理して環化させることによっても製造することができる。

有機過酸として、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられる。化合物(V) 1モルに対し、有機過酸を約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限る特に限定されないが、例えば水、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。所望により用いられる塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類

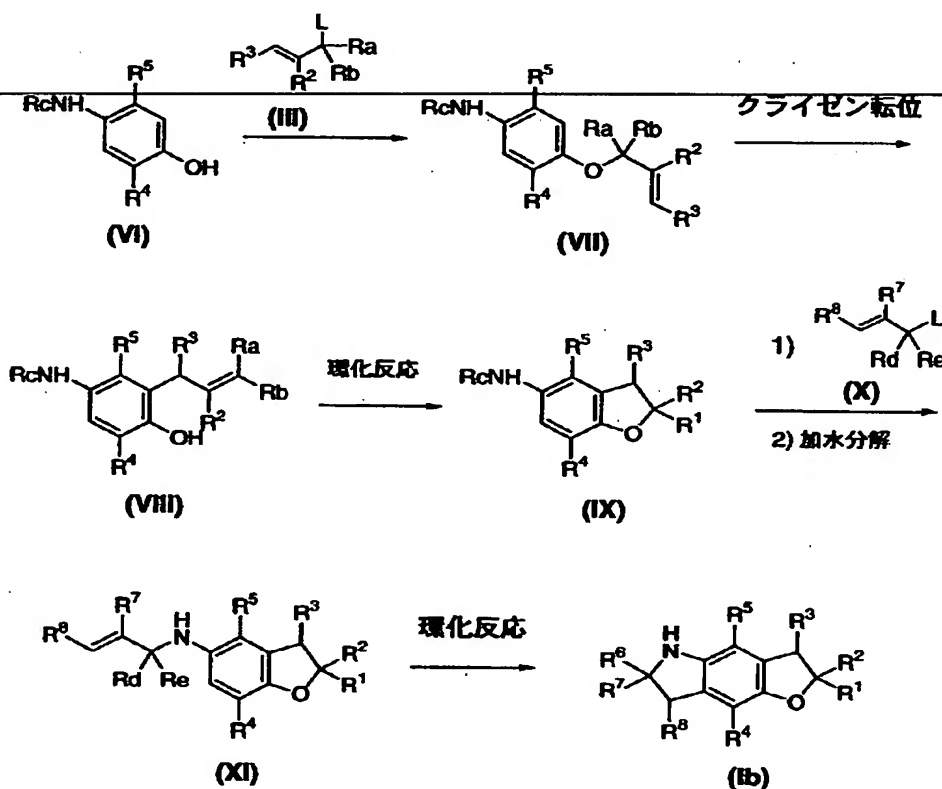
等が挙げられる。反応温度は通常約 $-20$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常約 $5$ 分ないし約 $24$ 時間、好ましくは約 $10$ 分ないし約 $5$ 時間である。生成物 (Ia) は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0028】

化合物(I)はまた合成法2に示した工程によっても製造される。

【化30】

合成法2



化合物 (VI) から化合物 (IX) までの工程は、反応式 1 の化合物 (II) から化合物 (Ia) を製造する方法に準じて行われる。

Rc はアシル基を表し、前記した「アシル基」と同様のものが挙げられる。

式中の Rd 及び Re は R<sup>6</sup> の一部を形成する置換基で「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

化合物 (XI) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを所望により塩基の存在下で反

応させることにより製造される。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、~~リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。~~塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

前記反応に代え、光延反応 (シンセシス (Synthesis)、1981年、第1~27頁) を用いることもできる。

該反応は、化合物 (IX) と化合物 (X) 中、L が OH である化合物とを、アゾジカルボキシレート類 (例、ジエチルアゾジカルボキシレート等) 及びホスフィン類 (例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等) の存在下反応させる。

化合物 (X) 中、L が OH である化合物の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」及び「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約 5 分ないし約 4 8 時間、好ましくは約 3 0 分ないし約 2 4 時間である。反応温度は通常約 - 2 0 ないし約 1 5 0 °C、好ましくは約 0 ないし約 1 0 0 °C である。

---

#### 【 0 0 2 9 】

化合物 (Ib) は、化合物 (XI) を酸触媒の存在下クライゼン転移とそれに続く閉環反応により製造される。

酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化スズ等のルイス酸が用いられる。酸触媒の使用量は、通常化合物 (XI) 1 モルに対し約 0. 1 ないし約 2 0 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アニリン類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応時間は通常約 3 0 分ないし約 2 4 時間、好ましくは約 1 ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 - 7 0 ないし約 3 0 0 °C、好ましくは約 1 5 0 ないし約 2 5 0 °C である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することもできる。

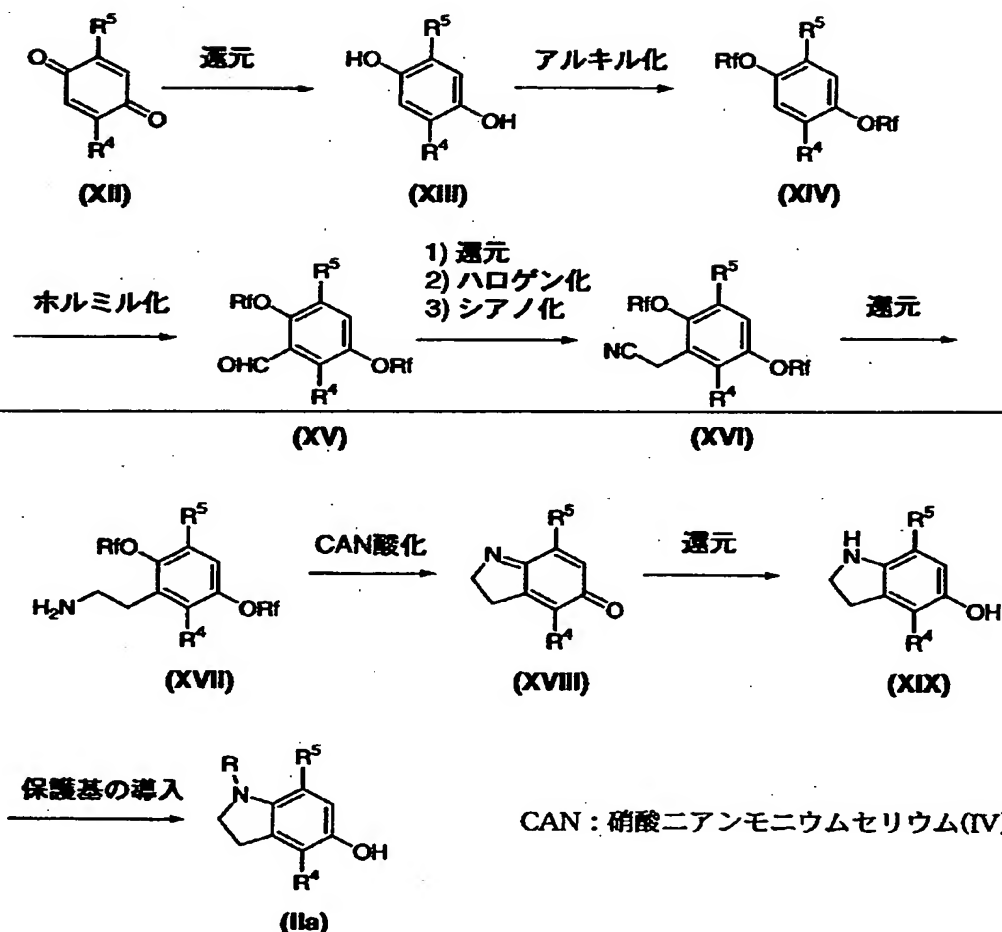
#### 【 0 0 3 0 】

合成法 1 で用いられる 2, 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシインドール誘導体は合成法 3 - 1、3 - 2 及び 3 - 3 に示した工程により製造される。

合成法 3-1 による製造法を以下に述べる。

【化 3 1】

合成法 3-1



化合物(XIII)は化合物(XII)を還元することにより製造される。還元剤としては、例えばヒドロサルファイトナトリウム、塩化スズ(II)等が用いられる。還元剤の使用量は、例えばヒドロサルファイトナトリウムの場合、化合物(XII) 1モルに対して約1.0ないし約3.0モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モル、塩化スズ(II)の場合、化合物(XII) 1モルに対して約1.0ないし約1.0モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モルである。還元剤として塩化スズ(II)を用いる場合は通常、塩酸等の鉱酸共存下酸性で反応を行う。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、あるいは水とアルコール類、エーテ



ル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類との混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約 10 分ないし約 10 時間、好ましくは約 10 分ないし約 2 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 100℃、好ましくは約 5 ないし約 80℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、例えば酸化白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の水素添加触媒と水素を用いて化合物 (XII) を還元することにより化合物 (XII I) を製造することもできる。水素添加触媒の使用量は、化合物 (XII) に対して約 0.1 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 1 ないし約 300 重量%である

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる触媒の活性及び量によって異なるが、通常約 10 分ないし約 100 時間、好ましくは約 10 分ないし約 10 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 20 ないし約 80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) をアルキル化することにより製造される。本反応では化合物 (XIII) と対応するアルキル化剤（例えば、対応するアルキルハライド、アルコールのスルホン酸エステル等）とを、所望により塩基の存在下で反応させる。化合物 (XIII) 1 モルに対しアルキル化剤を約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モル用いる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピ

リジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。化合物(XIII) 1モルに対し塩基を約2.0ないし約10.0モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

化合物(XV)は、化合物(XIV)をホルミル化することにより製造される。本反応では化合物(XIV)をジクロロメチルアルキルエーテル類と酸触媒の存在下で反応させ、ついで加水分解させることによりホルミル体を得る。ジクロロメチルアルキルエーテル類としては、例えばジクロロメチルメチルエーテルやジクロロメチルブチルエーテル等が挙げられる。ジクロロメチルアルキルエーテル類は、化合物(XIV) 1モルに対し約1.0ないし10.0モル、好ましくは約1.0ないし5.0モル用いる。酸触媒としては、例えば塩化チタン(IV)、塩化アルミニウムや塩化スズ(IV)等が挙げられる。酸触媒は通常化合物(XIV) 1モルに対し約1.0ないし10.0モル、好ましくは約1.0ないし5.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常10分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。反応温度は通常-20ないし100℃、好ましくは0ないし80℃である。続く加水分解は反応液を水と混合することにより行われる。またホルミル化をビルスマイヤー(Vilsmeier)反応条件で行うこともできる。

。本法では酸触媒の存在下、ホルムアミド類を反応させ続いて塩基で加水分解することによりホルミル体を得る。ホルムアミド類としては、例えばメチルホルムアミドやジメチルホルムアミド等が挙げられる。ホルムアミド類は、化合物 (XIV) 1 モルに対し約 1.0 ないし 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。酸触媒としては、例えば塩化ホスホリルや塩化チオニル等が挙げられる。酸触媒は通常化合物 (XIV) 1 モルに対し約 1.0 ないし 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし 5.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアミド類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。~~反応時間は通常 10 分ないし 48 時間、好ましくは 30 分ないし 24 時間~~である。反応温度は通常 -20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 80℃である。続く加水分解は反応液を塩基と混合することにより行われる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対し約 1.0 ないし 30.0 モル、好ましくは約 5.0 ないし 10.0 モルである。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

## 【0031】

化合物 (XVI) は化合物 (XV) を還元し、生成するアルコール体をハロゲン化し、続いてシアノ基で置換することにより製造される。還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシヤミルボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。また水素添加

触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類の場合、化合物 (XV) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XV) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XV) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし 20 当量、好ましくは約 1 ないし 5 当量、アルカリ金属を用いる場合約 1 ないし 20 当量、好ましくは約 1 ないし 5 当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物 (XV) に対して約 5 ないし 1000 重量%、好ましくは約

10 ないし約 300 重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 20 ないし約 80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

続くハロゲン化におけるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等のハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リン等のハロゲン化リン類、オキサリルクロリド等のオキサリルハライド類、ホスゲン等が挙げられる。アルコール体 1 モルに対してハロゲン化剤を約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モル用いる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類

、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

続くシアノ化におけるシアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等の無機シアン化物が用いられる。無機シアン化物は、ハロゲン化物1モルに対し約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0モルないし約5モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行なうのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物(XV)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

### 【0032】

化合物(XVII)は化合物(XVI)を還元することにより製造される。還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属/液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。また水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化

物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量、アルカリ金属を用いる場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物 (XVI) に対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 10 ないし約 300 重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 20 ないし約 80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。生成物 (XVII) は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XVIII) は、化合物 (XVII) を酸化剤で酸化し、続いて塩基で処理して環化させることにより製造される。酸化剤としては硝酸二アンモニウムセリウムが繁用される。酸化剤は、化合物 (XVII) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水とニトリル類、アルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類等の混合溶媒等が好ましい。反応時間は用いる酸化剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約 10 分ないし約 5 時間、好ましくは約 30 分ないし約 1 時間である。反応温度は通常

約-10ないし約120℃、好ましくは約0ないし約60℃である。生成したベンゾキノン体を塩基で処理することにより、環化生成体である化合物(XVIII)を製造することができる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。反応溶媒は酸化反応に用いたものと同様のものが用いられる。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物(XVIII)は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

#### 【0033】

化合物(XIX)は化合物(XVIII)を還元することにより製造される。還元剤としては、例えばヒドロサルファイトナトリウム、塩化スズ(II)等が用いられる。還元剤の使用量は、例えばヒドロサルファイトナトリウムの場合、化合物(XVII I) 1モルに対して約1.0ないし約30モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モル、塩化スズ(II)の場合、化合物(XVIII) 1モルに対して約1.0ないし約10モル、好ましくは約2.0ないし約5.0モルである。還元剤として塩化スズ(II)を用いる場合は通常、塩酸等の鉱酸共存下酸性で反応を行う。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、あるいは水とアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類との混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約10分ないし約10時間、好ましくは約10分ないし約2時間である。反応温度は通常約0ないし約100℃、好ましくは約5ないし約80℃である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(IIa)は化合物(XIX)をアシル化することにより合成される。化合物(XIX)とアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下反応させる。アシル化剤としては、例えば、対応するカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等)等が挙げられる。化合物(XIX) 1モルに対しアシル化剤を約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モル用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。所望により用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。所望により用いられる酸としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物(IIa)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

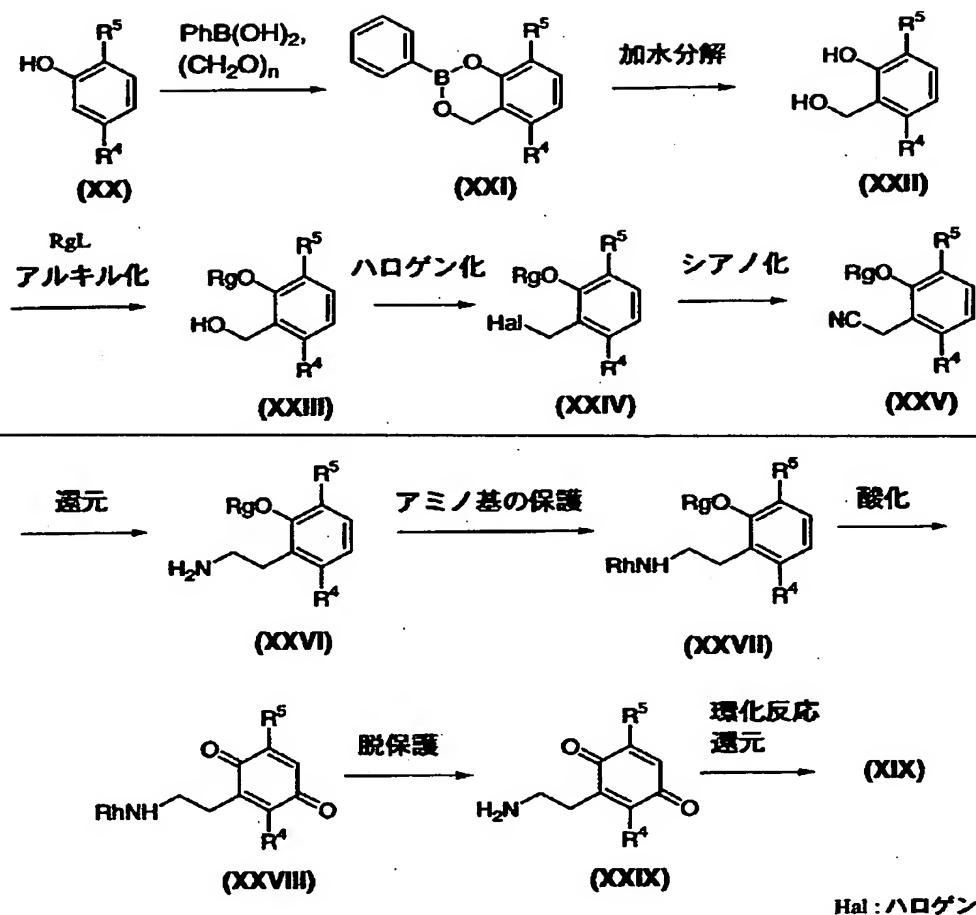
#### 【0034】

化合物(XIX)はまた合成法3-2に示した工程によっても製造される。



【化 3 2】

合成法 3-2



化合物 (XXII) は、化合物 (XX) から化合物 (XXI) を経由し、フェノールのオルト位に選択的にヒドロキシメチル化することにより製造される。

化合物 (XXI) は化合物 (XX) をフェニルボロン酸とパラホルムアルデヒドを酸触媒の存在下、ディーンスタークトラップ等を用いて生成する水を除きながら反応させることにより製造される。フェニルボロン酸は化合物 (XX) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 1.5 モル用いる。パラホルムアルデヒドは化合物 (XX) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 3 ないし約 5 モル用いる。酸触媒としては、例えば酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸等の有機酸が用いられ、化合物 (XX) 1 モルに対して約 0.01 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 0.5 モル用いる。本反

応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、通常エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒、好ましくはベンゼン、トルエンである。反応温度は通常約0ないし約200℃、好ましくは約50ないし約150℃である。反応時間は用いる試薬の量、溶媒の種類あるいは反応温度によって異なるが、通常約10分ないし約10時間、好ましくは約30分ないし約3時間である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

## 【0035】

化合物 (XXII) は化合物 (XXI) を過酸化水素、1,3-プロパンジオール、ジエタノールアミン等を用いてフェニルボロン酸を脱保護することにより製造される。この時ベンゼン、トルエン等の反応に不活性な溶媒を補助溶媒として用いても良い。反応時間は用いる試薬の量、溶媒の種類あるいは反応温度によって異なるが、通常約10分ないし約48時間、好ましくは約5時間ないし約16時間である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXIII) は化合物 (XXII) のフェノールの水酸基を R g L で表されるアルキル化剤により選択的にアルキル化することにより得られる。R g は C<sub>1-6</sub> アルキル (例、メチル、エチル等) を示し、L で示される「脱離基」は前記と同様である。

アルキル化剤の使用量は、化合物 (XXII) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メ

チルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (XXII) 1 モルに対し約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

---

反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

#### 【0036】

化合物 (XXIV) は化合物 (XXIII) の水酸基をハロゲン化試薬でハロゲンに変換することにより得られる。

「ハロゲン化試薬」としては、三臭化リン、五臭化リン、三塩化リンあるいは五塩化リン等のハロゲン化リン、塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、トリフェニルホスフィン-四ハロゲン化炭素、ジフェニルトリハロゲノホスホラン、トリフェニルホスフィンジハロゲニド、ホスホン酸トリフェニルジハロゲニド等が用いられる。ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (XXIII) 1 モルに対し約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、ニトロアルカン類、芳香族アミン類、又はこれらの混合溶媒等が用いられる。

反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約

1 2 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することもできる。

【 0 0 3 7 】

化合物(XXV)は、化合物(XV)から化合物(XVI)を製造するときに行うシアノ化と同様にして、化合物(XXIV)のハロゲンをシアノ化剤でシアノに変換することにより得られる。

化合物(XXVI)は、化合物(XVI)から化合物(XVII)を製造するときと同様にして、化合物(XXV)を還元剤で還元することにより得られる。

---

化合物(XXVII)は化合物(XXVI)のアミノ基を所望により塩基又は酸の存在下、アシル化剤で保護することにより得られる。

アシル化剤の使用量は、化合物(XXVI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「アシル化剤」としては、例えば、通常保護基として用いられるアシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等）に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、化合物(XXVI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約 $-20$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常約 $5$ 分ないし約 $24$ 時間、好ましくは約 $10$ 分ないし約 $5$ 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

#### 【0038】

化合物(XXVIII)は化合物(XXVII)を酸化剤でキノンに酸化することにより得られる。酸化剤としてはクロム酸が繁用される。酸化剤は、化合物(XXVII) 1モルに対して約 $1.0$ ないし約 $10$ モル、好ましくは約 $1.0$ ないし約 $3.0$ モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば有機酸類、無水酢酸、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族アミン類、あるいはこれらと水の混合溶媒、水等が好ましい。反応時間は用いる酸化剤の種類や量によって異なるが、通常約 $10$ 分ないし約 $5$ 時間、好ましくは約 $30$ 分ないし約 $1$ 時間である。反応温度は通常約 $-10$ ないし約 $120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $60^{\circ}\text{C}$ である。

化合物(XXIX)は化合物(XXVIII)のアミノ基の保護基を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物(XXVIII) 1モルに対し、それぞれ約 $0.1$ ないし約 $50$ モル、好ましくは約 $1$ ないし約 $20$ モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

#### 【0039】

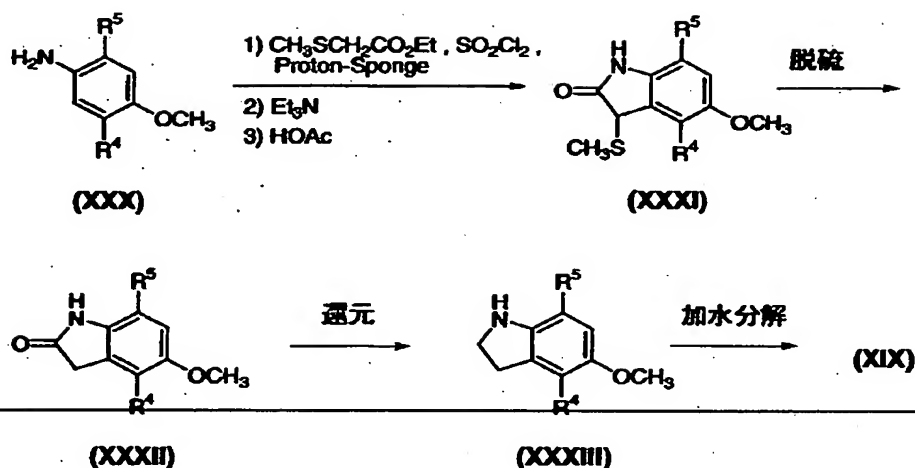
化合物(XIX)は化合物(XXIX)を環化した後に還元することにより得られる。環化反応はベンゾキノンを塩基で処理することにより製造することができる。塩基としては、~~例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。~~反応溶媒は酸化反応に用いたものと同様のものが用いられる。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。引き続き還元反応は、化合物(XVIII)から化合物(XIX)を製造するときと同様の条件が用いられる。

#### 【0040】

化合物(XIX)はまた合成法3-3に示した工程によっても製造される。

## 【化 33】

## 合成法 3-3



化合物 (XXXI) は、化合物 (XXX) からジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.) 95 巻、6508-6509、1973 年に記載のガスマン (Gassman) らの方法に準じて、化合物 (XXX) とアルキルクロスルホニウム酢酸エチルを反応し、次いで塩基存在下反応後、酸処理しオキシインドール環を構築することにより製造することができる。アルキルクロスルホニウム酢酸エチルはアルキルチオ酢酸エチルを塩素、塩化スルフリル、ハイポクロライトエステル等によりクロロ化することにより得られる。アルキルクロスルホニウム酢酸エチルは化合物 (XXX) 1 モルに対して約 0.9 ないし約 1.5 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 1.2 モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、ハロゲン化炭化水素類等が好ましい。反応時間は通常約 5 分ないし約 5 時間、好ましくは約 30 分ないし約 2 時間である。反応温度は通常約  $-100$  ないし約  $50^\circ\text{C}$ 、好ましくは約  $-80$  ないし約  $50^\circ\text{C}$  である。塩基としては、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリブロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、 $\text{N}, \text{N}, \text{N}'$ ,  $\text{N}'$ -テトラメチル-1,8-ナフタレンジアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルアニリン、 $\text{N}$ -メチルピペリジン、 $\text{N}$ -メチルピロリジン、

N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。反応温度は通常約-80ないし約50℃、好ましくは約0ないし約20℃である。所望により用いられる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類やメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フルオロスルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸等が用いられる。酸は、化合物(XXX) 1モルに対し約1ないし約200モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。反応時間は通常1分ないし約5時間、好ましくは約30分ないし約2時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約0ないし約50℃である。この時ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン等の反応に不活性な溶媒を補助溶媒として用いても良い。生成物は粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XXXII)は化合物(XXXI)をラネーニッケル、スズ等の金属触媒、好ましくはラネーニッケル触媒を用いて脱硫することにより製造できる。ラネーニッケル触媒は化合物(XXXI) 1ミリモルに対して、約0.1ないし約20グラム、好ましくは約1ないし約5グラム用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ニトリル類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約2時間である。反応温度は通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約50℃である。生成物は触媒を除いた後、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

#### 【0041】

化合物(XXXIII)は化合物(XXXII)を還元することによって製造される。還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、Red-Al等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、



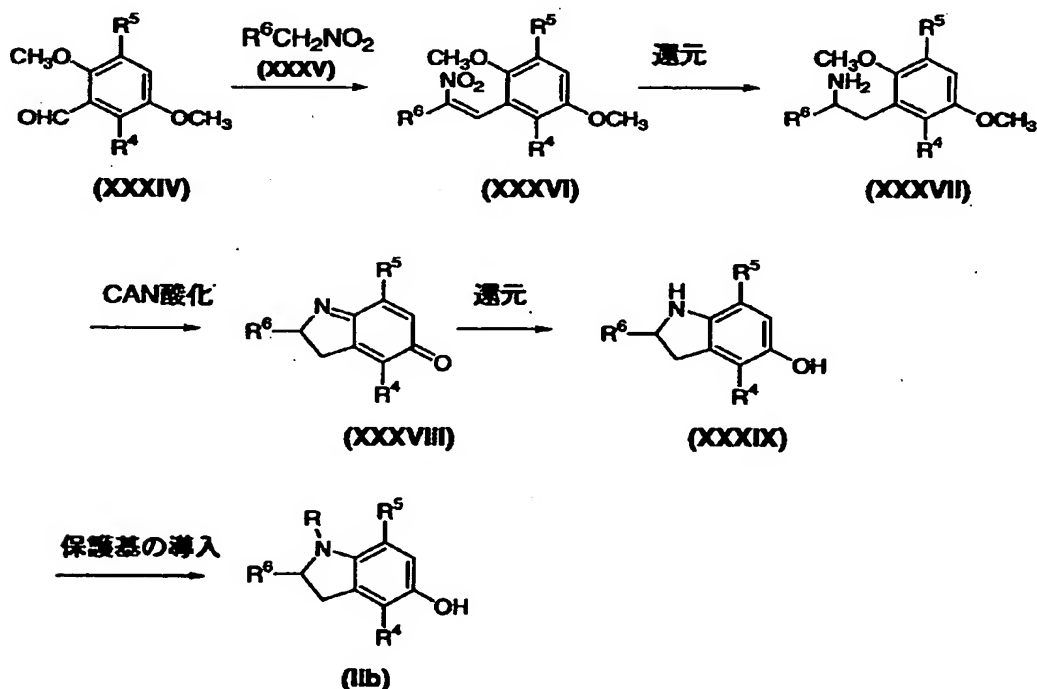
ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類、ジボラン等が挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (XXXII) 1 モルに対して約 0.3 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3.0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XXXII) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。そのような溶媒として例えばエーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ニトリル類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。生成物は触媒を除いた後、粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

## 【0042】

化合物 (XIX) はまた合成法 3-4 に示した工程によっても製造される。

## 【化 34】

## 合成法 3-4



化合物(XXXVI)は化合物(XXXIV)を化合物(XXXV)と、塩基の存在下縮合させることにより製造される。化合物(XXXV)は化合物(XXXIV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 300 モル、好ましくは約 3.0 ないし約 100 モル用いる。塩基としては、例えば酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等のアンモニウム塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。化合物(XXXIV) 1 モルに対し塩基を約 0.1 ないし約 10.0 モル、好ましくは

約 0.2 ないし約 5.0 モル用いる。本反応は無溶媒又は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常約 30 分ないし約 48 時間、好ましくは約 1 ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 100℃である。

化合物(XXXVII)は化合物(XXXVI)を還元することによって製造される。還元に使われる還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、又は亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属/液体アンモニア(バーチ還元)等が挙げられる。また、水素添加触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類の場合、化合物(XXXVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物(XXXVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 10 モル、好ましくは約 1.0 な

いし約 3.0 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類又はジボランの場合、化合物 (XXXVI) 1 モルに対して約 1.0 ないし約 5.0 モル、金属類の場合約 1.0 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量、アルカリ金属を用いる場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物 (XXXVII) に対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 10 ないし約 300 重量%である。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。ラネーニッケルやラネーコバルト触媒を用いる際には副反応を抑えるために、更にアンモニア等のアミン類を添加してもよい。反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性及び量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 0 ないし約 120℃、好ましくは約 20 ないし約 80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約 1 ないし約 100 気圧である。生成物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XXXVII) から化合物 (XXXVIII) は、化合物 (XVII) から化合物 (XVIII) を製造するときと同様の方法で製造される。

化合物 (XXXVIII) から化合物 (XXXIX) は、化合物 (XVIII) から化合物 (XIX) を製造するときと同様の方法で製造される。

化合物 (XXXVIX) から化合物 (IIb) は、化合物 (XIX) から化合物 (IIa) を製造するときと同様の方法で製造される。

#### 【0043】

また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*tert*-ブチル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばホルミル、又はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等）、フェニル、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*tert*-ブチル等）、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ

るが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

【0044】

いずれの場合にも、更に所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等

が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「アニリン類」としては、例えば、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルアニリン等が挙げられる。

前記「ニトロアルカン類」としては、例えば、ニトロメタン、ニトロエタン等が挙げられる。

【0045】

上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物(I)又は(I')が、コンフィギュレーションアルアイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)又は(I')がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

化合物(I)又は(I')に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(I)又は(I')は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物(I)又は(I')は同位元素(例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ )等で標識されていてもよい。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチル

アミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

#### 【0046】

本発明の化合物(I)又は(I')は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、医薬品として有用である。

本発明の化合物(I)又は(I')は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、優れた抗酸化作用に基づいた過酸化脂質生成抑制作用を示し、中枢神経系の疾患や障害、例えば虚血性の中枢神経障害(例、脳梗塞、脳出血、脳浮腫)、中枢神経損傷(例、頭部外傷、脊髄損傷、むち打ち症等)、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症)、血管性痴呆(例、多発性梗塞性痴呆、ピンスワンガー病)、躁鬱病、鬱病、精神分裂病、慢性疼痛、三叉神経痛、偏頭痛、循環器系の疾患や障害、例えば虚血性心疾患(例、心筋梗塞、狭心症)、動脈硬化、PTCA後の動脈再狭窄、下部尿路の

疾患や障害（例、排尿障害、尿失禁）、糖尿病性神経症等の予防及び／又は治療に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。

【0047】

化合物（I）又は（I'）は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガム等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（I）又は（I'）の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルー

ト、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、有効成分として化合物（I）を約0.1ないし約20mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし約10mg/kg体重、更に好ましくは約0.5ないし約10mg/kg体重、1日1ないし数回に分けて投与することができる。更に他の活性成分〔例えば、コリンエステラーゼ阻害剤（例、アリセプト（ドネペジル）等）、脳機能賦活薬（例、イデベノン、ピンボセチン等）、パーキンソン病治療薬（例、L-ドーパ等）、神経栄養因子等〕と併用してもよい。該その他の活性成分と化合物（I）又は（I'）とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンス



ターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙

げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

【0048】

【発明の実施の形態】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 10℃ないし約 35℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。ただし収率は mol/mol％を示す。また塩基性シリカゲルは、富士シリシア化学株式会社製 NH-DM1020 を用いた。

ラネーニッケル触媒は川研ファイン株式会社製の NDHT-90 を用いた。NMR スペクトルで、OH や NH プロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- dd : ダブルダブルレット (double doublet)
- dt : ダブルトリプレット (double triplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム
- DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド
- CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール

$^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

THF : テトラヒドロフラン

【0049】

【実施例】

参考例 1

N-(2,5-ジメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

2,5-ジメチルアニリン (103 g, 0.849 mol) 及びトリエチルアミン (103 g, 1.02 mol) の THF (500 mL) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 (132 mL, 0.935 mol) を20分間かけて滴下し、同温で10分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を水 (2回) 及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 185 g を固体として得た。収率 100%。分析用試料はジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。

融点 90-92 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.50-7.90 (1H, br), 7.60 (1H, s)。

【0050】

参考例 2

2,5-ジメチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼンアミン

N-(2,5-ジメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (5.87 g, 27.0 mmol) のアセトン (50 mL) 溶液に ヨウ化カリウム (4.49 g, 27.0 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (8.0 mL, 81 mmol) 及び砕いた 85% 水酸化カリウム (5.3 g, 80 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで2回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 100:1 の後 50:1) に供し、表題化合物 4.11 g を得た。

収率 87%。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.67 (1H, br s), 3.72 (2H, s), 4.86-5.03 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.47 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz)。

【0051】

参考例 3

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール

2,5-ジメチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)ベンゼンアミン (3.96 g, 22.6 mmol) のキシレン (20 mL) 溶液に塩化亜鉛 (9.24 g, 67.8 mmol) を加え、140℃で2時間攪拌した。反応混合物を115℃に冷却し、酢酸ナトリウム (11.2 g, 0.137 mol) の水 (30 mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を冷却し、ジイソプロピルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 20:1) に供し、表題化合物 3.10 g を得た。

収率 78%。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.80 (2H, s), 2.90-3.90 (1H, br), 6.47 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz)。

【0052】

参考例 4

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-5H-インドール-5-オン

65% ニトロソジスルホン酸カリウム (10.4 g, 25.2 mmol) の pH 6.86 リン酸緩衝液 (320 mL) 溶液に 2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール (2.21 g, 12.6 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をトルエンで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 5:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 1.71 g を得た。

収率 72%。

融点 107-109 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (6H, s), 1.90 (3H, t,  $J = 1.8$  Hz), 2.27 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz), 2.63 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz)。

【0053】

#### 参考例 5

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール-5-オール

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-5H-インドール-5-オン (7.36 g, 38.9 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液にハイドロサルファイトナトリウム (14.9 g, 85.6 mmol) の水 (50 mL) 溶液を混合し、振盪した。水層を分離し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶して表題化合物 6.17 g を得た。

収率 83%。

融点 186-187 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.21 (6H, s), 1.91 (6H, s), 2.61 (2H, s), 4.39 (1H, s), 6.22 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

【0054】

#### 参考例 6

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド

ギ酸 (5 mL) に無水酢酸 (2.0 mL, 21 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。これに 2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール-5-オール (1.32 g, 6.90 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、氷冷下1規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL, 7 mmol) を加え、同温で3分間攪拌した。反応混合物を氷冷下、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶して表題化合物 1.17 g を得た。

収率 77%。

融点 175-177 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53, 1.66 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.25, 2.32 (3H, s), 2.82, 2.89 (2H, s), 5.00-6.20 (1H, br), 6.49 (1H, s), 8.32, 8.99 (1H, s)

【0055】

#### 参考例 7

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,7-テトラメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド (2.29 g, 10.4 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウム油分散物 (0.42 g, 12 mmol) を加え、窒素雰囲気下同温で5分間攪拌した。得られた混合物に氷冷下 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (1.3 mL, 13 mmol) を加え、室温で30分間、60°Cで15分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 1.95 g を得た。

収率 69%。

融点 83-95 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53, 1.65 (6H, s), 1.84 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.29, 2.37 (3H, s), 2.82, 2.89 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.46, 6.51 (1H, s), 8.34, 9.02 (1H, s)。

【0056】

#### 参考例 8

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,7-テトラメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド (2.38 g, 8.71 mmol) の N,N-ジエチルアニリン (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下200°Cで8時間攪拌した。反応混合物を一晩放置し

、ヘキサンを加え結晶をろ取、エタノール-ヘキサンから再結晶して表題化合物 2.01 g を得た。

収率 84%。

融点 166-168 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45, 1.50 (6H, br s), 1.73 (3H, s), 1.95, 2.12 (3H, br s), 2.04 (3H, s), 2.79, 2.84 (2H, br s), 3.32 (2H, s), 4.29 (1H, s), 4.65 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.27, 8.75 (1H, br s)。

【0057】

#### 参考例 9

N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン 塩酸塩

4-[メチル[(フェニルアミノ)チオキソメチル]アミノ]-1-ピペリジンカルボン酸エチル (4.02 g, 12.5 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 懸濁液に臭素 (2.00 g, 12.5 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌後 1 時間加熱還流した。不溶物をろ取し、ヘキサンで洗浄した。これを 48% 臭化水素酸 (40 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、25% アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、10% 塩化水素-メタノール溶液 (11 mL) を加え減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 2.53 g を得た。

収率 71%。

融点 287-289 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.29 (2H, m), 2.91-3.26 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.28-3.47 (2H, m), 4.36-4.58 (1H, m), 7.04-7.17 (1H, m), 7.26-7.37 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.11 (2H, br s)。

【0058】

#### 参考例 10

2,5-ジメトキシ-1,4-ジメチルベンゼン

2,5-ジメチル-1,4-ベンゾキノン (68.1 g, 0.5 mol) のジエチルエーテル-THF (1 : 1, 800 mL) 溶液に80% ハイドロサルファイトナトリウム (218 g, 1.0 mol) の水 (800 mL) 溶液を加え、30分攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水 (800 mL) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。少量のシリカゲルクロマトグラフィーに付しTHFにて溶出した。減圧下、溶媒を留去し、黄色の固体 68.9 g を得た。この結晶をエタノール (700 mL) に溶解し、硫酸ジメチル (189 mL, 2.0 mol) と80% ハイドロサルファイトナトリウム (21.8 g, 0.1 mol) を加えた後、還流下28%-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (482 mL, 2.5 mol) を滴下した。滴下終了後さらに還流下3時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣を氷冷水 (2000 mL) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を少量のシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1:4) にて溶出し、溶媒を減圧下留去した。ヘキサンより結晶化し、表題化合物 54.9 g を得た。

収率 66%。

融点 108-110 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.20 (6H, s), 3.78 (6H, s), 6.65 (2H, s)。

【0059】

#### 参考例 11

##### 2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンジルアルコール

2,5-ジメトキシ-1,4-ジメチルベンゼン (33.2 g, 0.2 mol) とジクロロメチルメチルエーテル (21.7 mL, 0.24 mol) のジクロロメタン溶液 (800 mL) に、氷冷下四塩化チタン (32.9 mL, 0.3 mol) を30分かけて滴下した。同温にて1時間攪拌後、反応液を氷水 (500 mL) に注いだ。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (150 mL) にて抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルクロマトグラフィーに付しジクロロメタンにて溶出した。減圧下、溶媒を留去後、ヘキサンより結晶化しアルデヒド体 29.1 g を粗結晶として得た。得られた結晶をエタノール (300 mL) に溶解し、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム (2.72 g, 0.072 mol) を徐々に加えた。室温にて1時間攪拌後



、0℃に冷却し、濃塩酸にて過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した。混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF に溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化し、表題化合物 23.9 g を得た。

収率 41%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.75 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 6.64 (1H, s)。

【0060】

#### 参考例 1 2

(2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンゼン)アセトニトリル

2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンジルアルコール (23.6 g, 0.12 mol) の THF (250 mL) 溶液に、0℃にて三臭化リン (5.7 mL, 0.06 mol) を滴下し、室温にて2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンジルブロミド 32.4 g を得た。得られたブロモ体をアセトニトリル (50 mL) に溶解し、シアン化ナトリウム (7.35 g, 150 mmol) の水 (75 mL) とアセトニトリル (75 mL) 溶液に滴下し、室温で 3 日間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。少量のシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンに懸濁し、結晶をろ過し表題化合物 23.5 g を得た。

収率 95%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.66 (1H, s)。

【0061】

#### 参考例 1 3

2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンゼンエタンアミン

(2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンゼン)アセトニトリル (23.4 g, 114 mmol) を飽和アンモニアエタノール溶液 (250 mL) に溶解後、ラネーニッケル触媒 (2

5 g) を加えた。5.5 気圧の水素条件下、50 °C にて3時間攪拌した還元した。触媒をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、油状物として表題化合物 22.1 g を得た。収率 93%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.83 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.55 (1H, s)。

【0062】

#### 参考例 14

##### 2,3-ジヒドロ-4,7-ジメチル-1H-インドール-5-オール

2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンゼンエタンアミン (22.0 g, 105 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム (120.9 g, 220 mmol) のアセトニトリル (100 mL) - 水 (200 mL) の溶液を氷冷下30分かけて滴下した。室温にて1時間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム (138 g, 1640 mmol) の水溶液 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) の混合液に注ぎ、同温にて30分攪拌した。不溶物をろ去後、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせた。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、80% ハイドロサルファイトナトリウム (48 g, 220 mmol) 水溶液 (400 mL) にて処理した。混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出した。溶媒を減圧下留去し、得られた油状物をジエチルエーテルより結晶化し、表題化合物 14.4 g を得た。

収率 84%。

融点 155-158 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.05 (1H, br), 3.53 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.39 (1H, s), 7.40 (1H, br)。

【0063】

#### 参考例 15

##### 2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド

無水酢酸 (25 mL, 264 mmol) を室温にてギ酸に加え、30分攪拌した。この溶

液に、2,3-ジヒドロ-4,7-ジメチル-1H-インドール-5-オール (14.4 g, 88 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムメタノール溶液に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物 6.2 g を得た。

収率 37%。

融点 239-241 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.53 (1H, s), 8.38 (1H, br), 8.85 (1H, s)。

【0064】

#### 参考例 16

2,3-ジヒドロ-4,7-ジメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-1H-インドール-1-カルバルデヒド (5.74 g, 30 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (8.29 g, 60 mmol) とヨウ化カリウム (0.50 g, 3 mmol) と3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (4.41 mL, 45 mmol) を加えた。混合液を80°Cにて、3時間攪拌した。反応液を冷水 (300 mL) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 6:1) にて精製し、表題化合物 6.00 g を得た。

収率 82%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.99 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.40 (2H, s), 4.99 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.48 (1H, s), 8.89 (1H, s)。

【0065】

#### 参考例 17

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-4,7-ジメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール-1-カルバルデヒド (6.00 g, 24.4 mmol) をN,N-ジメチルアニリン (25 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下220℃にて7時間攪拌した。反応液を冷却後、ヘキサン (50 mL) を加え、30分攪拌した。析出した結晶をろ過後、ヘキサンにて洗浄し、表題化合物 5.45 g を得た。

収率 91%。

融点 132-134 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 3.39 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.62 (1H, s), 4.88 (1H, s), 5.00 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

【0066】

参考例 1 8

2- (tert-ブチル) -4-ニトロソ-5-メチルフェノール

2- (tert-ブチル) -5-メチルフェノール (32.9 g, 0.2 mol) の水-エタノール溶液 (300 mL, 2:1) に濃塩酸 (20 mL, 0.24 mol) を加えた後、0℃に冷却した。その溶液に、亜硝酸ナトリウム (14.5 g, 0.21 mol) の水溶液 (40 mL) を30分かけて滴下し、滴下終了後、同温にて2時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、冷水にて洗浄した。得られた結晶を酢酸エチル-THF (9:1) 溶液に溶解し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、少量のをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出した。溶媒を減圧下留去後、残渣をヘキサンに懸濁し、結晶をろ取り、表題化合物 31.4 g を得た。

収率 81%。

融点 181-182 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (9H, s), 2.17 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz), 2.45 (2H, br), 6.18 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz), 7.64 (1H, s)。

【0067】

参考例 1 9

4-アミノ-2- (tert-ブチル) -5-メチルフェノール

2- (tert-ブチル) -4-ニトロソ-5-メチルフェノール (47.0 g, 243 mmol) を

エタノール (500 mL) に溶解し、0℃にて抱水ヒドラジン (29.5 mL, 608 mmol) をゆっくりと滴下した。滴下後、室温にて16時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水 (500 mL) を加え、結晶をろ過した。結晶を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、少量のをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出した。溶媒を減圧下留去後、残渣をヘキサンに懸濁し、結晶をろ取し、表題化合物 39.3 g を得た。

収率 90%。

融点 191-192 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (9H, s), 2.07 (3H, s), 3.25 (2H, br), 6.52 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 (1H, br)。

【0068】

参考例 20

N-[5-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル]ホルムアミド

4-アミノ-2-(tert-ブチル)-5-メチルフェノール (39.4 g, 0.22 mol) を用いて、参考例 15 と同様の方法にて表題化合物 35.1 g を得た。

収率 77%。

融点 252-256 °C。

【0069】

参考例 21

N-[5-(tert-ブチル)-2-メチル-4-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)フェニル]ホルムアミド

N-[5-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル]ホルムアミド (35.2 g, 0.17 mol) を用いて、参考例 16 と同様の方法にて表題化合物 25.5 g を得た。

収率 57%。

融点 108-109 °C。

【0070】

参考例 22

N-[5-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-3-(2-メチル-2-プロペニル)フェ

ニル]ホルムアミド

N-[5-(tert-ブチル)-2-メチル-4-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)フェニル]ホルムアミド (25.4 g, 97.2 mmol) を用いて、参考例 17 と同様の方法にて表題化合物 20.9 g を得た。

収率 82%。

融点 153-154 °C。

【0071】

参考例 23

5-アミノ-7-(tert-ブチル)-2,3-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-ベンゾフラン

N-[5-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-3-(2-メチル-2-プロペニル)フェニル]ホルムアミド (10.45 g, 40 mmol) のメタノール溶液 (100 mL) に濃塩酸 (40 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。0°C に冷却後、12 規定水酸化ナトリウムを用いて弱塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1) にて精製後、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 6.28 g を得た。

収率 67%。

融点 115-116 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (9H, s), 1.44 (6H, s, ), 2.02 (3H, s), 2.87 (2H, s), 2.95 (2H, br), 6.47 (1H, s)。

【0072】

参考例 24

N-[7-(tert-ブチル)-2,3-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

5-アミノ-7-(tert-ブチル)-2,3-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-ベンゾフラン (6.30 g, 27 mmol) を THF (63 mL) に溶解し、トリエチルアミン (5.65 mL, 40.5 mmol) を加えた。0°C に冷却し、2炭酸ジtert-ブチル (6.48 g, 29.7 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を冷水 (100 mL) に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し

、少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (7:3) にて溶出した。得られた油状物を、表題化合物 7.30 g を得た。

収率 81%。

融点 124-126 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (9H, s), 1.45 (6H, s), 1.50 (9H s), 2.07 (3H, s), 2.88 (2H, s), 5.97 (1H, br), 7.06 (1H, s)。

【0073】

#### 参考例 25

7-(tert-ブチル)-2,3-ジヒドロ-5-(2-メチル-2-プロペニル)アミノ-2,2,4-トリメチル-1-ベンゾフラン

---

N-[7-(tert-ブチル)-2,3-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-ベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (7.17 g, 21.5 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (72 mL) に溶解し、ヘキサンにて洗浄した水素化ナトリウム (0.62 g, 25.8 mmol) を 0°C にて注意深く加えた。室温にて 30 分攪拌後、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (2.53 mL, 25.8 mmol) とヨウ化カリウム (0.36 g, 2.2 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を冷水 (200 mL) に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 4:1) にて精製した。得られた油状物をメタノール (85 mL) に溶解し、濃塩酸 (8.5 mL) を加え、アルゴン雰囲気下 50°C にて 2 時間攪拌した。0°C に冷却し、3 規定水酸化ナトリウム水溶液にて弱塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、冷ヘキサンより結晶化し、表題化合物 6.20 g を得た。

収率 100%。

融点 164-165 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.43 (6H, s), 1.82 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.67 (2H, s), 4.90 (1H, s), 5.01 (1H, s), 6.41 (1H, s)。

【0074】

#### 参考例 26

1,4-ジメトキシ-2,5-ジメチル-3-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルベンズアルデヒド (4.0 g, 20 mmol)、酢酸アンモニウム (1 g, 13 mmol) 及びニトロエタン (25 mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物をジイソプロピルエーテルで希釈し水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-イソプロピルエーテル、95:5) で精製後、メタノールから再結晶して表題化合物 5.1 g を得た。

収率 99%。

融点 48-49 °C。

【0075】

#### 参考例 27

1-(2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルフェニル)-2-プロパンアミン

1,4-ジメトキシ-2,5-ジメチル-3-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン (5.0 g, 19.9 mmol) の テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (4.0 g, 105.4 mmol) を加え、反応液を6時間加熱還流した。反応混合物にハイフロスーパーセル (商品名) (5 g) を加え、氷冷下水 (1.5 mL) を滴下した。得られた混合物を酢酸エチルに懸濁、ろ過、減圧濃縮して油状の目的物 4.2 g を得た。

収率 95%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12 (3H, d, J=6.4Hz), 1.50 (2H, br s), 2.15 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J=13.2 and 7.6Hz), 2.70 (1H, dd, J=13.2, 5.8 Hz), 3.11 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.56 (1H, s)。

【0076】

#### 参考例 28

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-1H-インドール

1-(2,5-ジメトキシ-3,6-ジメチルフェニル)-2-プロパンアミン (2.2g, 9.4 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (10.0 g, 18.2 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 及び水 (20 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し炭酸水素ナトリウムで中和



後、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して固体を得た。これを酢酸エチルに溶解後、ハイドロサルファイトナトリウム水溶液と混合し、振とうして析出した固体をろ取し、表題化合物 1.2 g を得た。

収率 68%。

融点 196-197℃。

【0077】

#### 参考例 29

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-1H-インドール  
2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-1H-インドール(1.0g, 5.7 mmol)をピリジン (2.6 mL) に溶かし、無水酢酸 (1.7 mL, 16.6 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮し、残さをメタノール(30mL)に溶かした。本溶液に炭酸カリウム(1.0g, 7.2mmol)の水溶液(15mL)を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を1規定塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さを酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 0.89 g を得た。 収率 76%。

融点 156-158 ℃。

【0078】

#### 参考例 30

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-2,4,7-トリメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-1H-インドール (3.3 g, 16.1 mmol)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (2.6g, 28.7 mmol) 及び炭酸カリウム (3.5 g, 25.3 mmol) の ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下80℃で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン-酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物 3.8 g を得た。

収率 91%。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.84 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.42 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J=15.6, 7.8\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.11 (1H, m), 6.51 (1H, s)。

【0079】

参考例 3 1

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-2,4,7-トリメチル-5-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]-1H-インドール (3.8 g, 14.7 mmol) の  $N,N$ -ジエチルアニリン (30 mL) 溶液を、窒素雰囲気下  $200^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1規定塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し油状の表題化合物 3.5 g を得た。

収率 92%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.80 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.11 (6H, s), 2.20 (2H, m), 2.40 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J=15.8, 7.8\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.86 (1H, m), 5.07 (1H, s)。

【0080】

参考例 3 2

8-メチル-5-(1-メチルエチル)-2-フェニル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサボリン

イソチモール (46 mL, 0.3 mol)、ベンゼンホウ酸 (38.4 g, 0.315 mol)、パラホルムアルデヒド (純度 75 %, 14.4 g, 0.36 mol) をトルエン (500 mL) に懸濁し、プロピオン酸 (2.23 mL, 0.03 mol) を加えた。ディーンスタークトラップにて生成する水を除きながら、1.5時間加熱還流した。パラホルムアルデヒド (純度 75 %, 14.4 g, 0.36 mol) を再び加え、更に1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサ

ン、1:9) にて精製し、表題化合物 72.1 g を油状物として得た。

収率 90 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.37 (3H, s), 2.70-2.86 (1H, m), 5.29 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.37-7.53 (3H, m), 7.96-8.01 (2H, m)。

【0081】

### 参考例 3 3

2-ヒドロキシメチル-6-メチル-3-(1-メチルエチル)フェノール

8-メチル-5-(1-メチルエチル)-2-フェニル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサボリン (72.1 g, 0.27 mol) をトルエン (500 mL) に溶解し、ジエタノールアミン (259 mL, 2.7 mol) を加え100℃にて16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を冷却した3規定塩酸 (1000 mL) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:4) にて精製し、表題化合物 37.4 g を油状物として得た。

収率 77%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.21 (3H, s), 2.95-3.13 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.18 (1H, br), 6.75 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0082】

### 参考例 3 4

3-メチル-6-(1-メチルエチル)-2-メトキシベンジルアルコール

2-ヒドロキシメチル-6-メチル-3-(1-メチルエチル)フェノール (37.3 g, 207 mmol) をTHF (350 mL) に溶解し、tert-ブトキシカリウム (22.1 g, 197 mmol) を加えた。0℃にてヨウ化メチル (19.7 mL, 311 mmol) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え、1規定塩酸にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、少量にシリカゲルクロマトに付し酢酸エチルにて溶出した。溶媒を減圧下濃縮後、残渣をヘキサンより結晶化し、表題化合物 21.7 g を得た。

収率 54 %。

融点 100-101 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.11 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.28 (3H, s), 3.18-3.36 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.78 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0083】

### 参考例 3 5

3-メチル-6-(1-メチルエチル)-2-メトキシベンジルブロミド

3-メチル-2-メトキシ-6-(1-メチルエチル)ベンジルアルコール (15.9 g, 80 mmol) を THF (160 mL) に溶解し、0°C にて三臭化リン (3.80 mL, 40 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を冷水に注ぎジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:4) にて精製し、表題化合物 21.7 g を油状物として得た。

収率 100 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.27 (3H, s), 3.18-3.38 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0084】

### 参考例 3 6

[3-メチル-6-(1-メチルエチル)-2-メトキシベンゼン]アセトニトリル

3-メチル-2-メトキシ-6-(1-メチルエチル)ベンジルブロミド (21.7 g, 80 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、0°C にてシアン化ナトリウム (4.90 g, 100 mmol) のアセトニトリル-水 (1:1, 100 mL) に加え、室温にて36時間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:9) にて精製し、表題化合物 14.6 g を得た。

収率 90 %。

融点 37.5-39 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.29 (3H, s), 2.99-3.19 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0085】

### 参考例 3 7

2-[3-メチル-6-(1-メチルエチル)-2-メトキシベンゼン]エタンアミン

[3-メチル-2-メトキシ-6-(1-メチルエチル)ベンゼン]アセトニトリル (17.5 g, 86 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解し、3気圧の水素雰囲気下、ラネーニッケル触媒 (20 g) にて60℃にて還元した。触媒をろ過にて留去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで希釈後、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 17.3 g を油状物として得た。

収率 97 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.38 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.86 (4H, br), 3.01-3.20 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0086】

### 参考例 3 8

N-[3-メチル-6-(1-メチルエチル)-2-メトキシベンゼン]エチル トリフルオロアセトアミド

2-[3-メチル-2-メトキシ-6-(1-メチルエチル)ベンゼン]エタンアミン (19.5 g, 94 mmol) とトリエチルアミン (17.0 mL, 122.2 mmol) をTHF (200 mL) に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (14.3 mL, 103.4 mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌後、冷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:4) にて精製後し、表題化合物 26.0 g を得た。

収率 91 %。

融点 100-100.5 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.28 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.00-3.17 (1H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.77 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz)。

【0087】

#### 参考例 39

N-[6-メチル-3-(1-メチルエチル)-1,4-ベンゾキノン-2-イル]エチル トリフル  
オロアセトアミド

N-[3-メチル-2-メトキシ-6-(1-メチルエチル)ベンゼン]エチル トリフルオロ  
アセトアミド (26.0 g, 85.7 mmol) を酢酸 (130 mL) に溶解し、10℃にて無  
水クロム酸 (42.9 g, 429 mmol) の水溶液 (43 mL) を加えた。室温にて12時  
間攪拌後、冷水 (250 mL) で希釈し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食  
塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、少量にシリカゲルクロマトに付し酢  
酸エチルにて溶出した。溶媒を減圧下濃縮後、残渣をヘキサンより結晶化し、表  
題化合物 10.4 g を得た。

収率 40 %。

融点 94-95 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.02 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 2.  
83 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.93-3.13 (1H, m), 3.46 (2H, q,  $J = 6.6$ ), 6.50-6.  
.55 (1H, m), 6.82 (1H, br)。

【0088】

#### 実施例 1

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,2,4,8-テトラメチル-2H-フロ [2,3-f] インドール

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イ  
ンドール-1-カルバルデヒド (491 mg, 2.0 mmol) をメタノール (6 mL) に溶解  
し、濃塩酸 (6 mL) を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し  
、12規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱塩基性とした後、酢酸エチルにて抽  
出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒  
を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エ  
チル, 2:1) にて精製後、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 330 mg を得た。

収率 76%。

融点 105-107 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.45 (1H, br), 2.89 (2H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz)。

【0089】

#### 実施例 2

5-アセチル-(2,2,4,6,8-ペンタメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-フロ-[2,3-f]インドール

1-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,4,7-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール (3.5 g, 13.5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に

濃塩酸 (10 mL) を加え、窒素雰囲気下 30 分間加熱還流した。反応混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後ろ過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 2.6 g を得た。

収率 74%。

融点 154-155 °C。

【0090】

#### 実施例 3

2,2,4,6,8-ペンタメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-フロ-[2,3-f]インドール

5-アセチル-(2,2,4,6,8-ペンタメチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-フロ-[2,3-f]インドール (0.5 g, 1.9 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、5 規定塩酸 (6 mL) を加え、オートクレーブ中で 1 時間、200°C に加熱した。冷後、反応混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 0.36 g を得た。

収率 81%。

融点 87-88 °C。

## 【 0 0 9 1 】

## 実施例 4

8-tert-ブチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-2,2,4,6,6-ペンタメチル-2H-フロ [2,3-f]  
インドール 塩酸塩

7-tert-ブチル-5-(2-メチル-2-プロペニル)アミノ-2,2,4-トリメチル-2,3-ジ  
ヒドロ-1-ベンゾフラン (5.75 g, 20 mmol) をキシレン (60 mL) に溶解し、塩  
化亜鉛 (6.82 g, 50 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下32時間加熱還流した。反  
応液を冷却後、飽和酢酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルにて抽  
出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄後、硫  
酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 4:1) にて精製後、得られた油状物を  
4規定塩化水素-酢酸エチル溶液にて処理し、酢酸エチルより結晶化し、表題化合  
物 2.56 g を得た。

収率 40%。

融点 293-296 °C。

遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (6H, s), 1.39 (9H, s), 1.42 (6H, s), 1.95 (3H, s)  
, 2.52 (1H, br), 2.81 (2H, s), 3.08 (2H, s)。

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 5

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2,4,8-トリメチル-2H-フロ [2,3-f]  
インドール-5-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イ  
ンドール-1-カルバルデヒド (491 mg, 2.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 飽  
和炭酸水素ナトリウム (2.5 mL) 溶液に、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (863 mg,  
5 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧下留去後、残渣  
に酢酸エチル (10 mL) 及びトリエチルアミン (2 mL) を加えた後、水洗した。  
有機層に10% ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (10 mL) をくわえ、振盪  
後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄後



、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル，1:2）にて精製後、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 91 mg を得た。

収率 17%。

融点 163-165 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.80-2.96 (3H, m), 3.22 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 3.65 (2H, dd,  $J = 11.7, 20.5$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.81 (1H, s)。

【0093】

#### 実施例 6

8-tert-ブチル-5-(4-フルオロベンゾイル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-2,2,4,6,6-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール

8-tert-ブチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-2,2,4,6,6-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール 塩酸塩 (715.8 mg, 2.21 mmol) を THF (20 mL) に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、室温にて 1 時間で攪拌した。イソプロピルエーテルで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.51 mmol)、p-フルオロベンゾイルクロリド (371.8 mg, 2.34 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル，10:1）で精製し、表題化合物 417 mg を非晶状粉末として得た。収率 46%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.50 (24H, m), 2.73 (2H, s), 3.17 (2H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m)。

【0094】

#### 実施例 7

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,7-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (4.17 g, 17.0 mmol) をメタノール-THF 溶液 (34 mL, 1:1) に溶解し、炭酸カルシウム (2.21 g, 22.1 mmol) を加えた後、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (6.51 g, 18.7 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 5.52 g を得た。

収率 88%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 2.99 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 3.26 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 3.43 (2H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.83 (1H, s)。

【0095】

#### 実施例 8

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ [2,3-f] インドール

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ [2,3-f] インドール-5-カルバルデヒド (3.71 g, 10 mmol) をメタノール (37 mL) に溶解し、濃塩酸 (5 mL) を加え、アルゴン雰囲気下60℃にて2時間攪拌した。0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて弱塩基性とし、水にて希釈後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、少量のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出した。得られた油状物をヘキサンより結晶化し、表題化合物 3.37 g を得た。

収率 98%。

融点 90-91 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.82 (1H, br), 2.88-3.00 (3H, m), 3.19 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 3.41 (2H, s), 3.55 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz)。

【0096】

## 実施例 9

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[(ピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール 二塩酸塩

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド (371 mg, 1.0 mmol) のトルエン溶液 (5 mL) にピペリジン (1.48 mL, 15 mmol) を加え、ステンレス製封管にてアルゴン中、15 時間 220℃ に加熱した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルにて希釈し、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 1:2) にて精製後、得られた油状物を 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液にて処理し、酢酸エチル-エタノールより結晶化し、表題化合物 276 mg を得た。

収率 69%。

融点 235-240℃。

遊離塩基の NMR データを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32-1.58 (9H, m), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.35-2.62 (6H, m), 2.74 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz)。

【0097】

## 実施例 10

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド 塩酸塩

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド (371 mg, 1.0 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、4-フェニルピペリジン (484 mg, 3.0 mmol) 及び炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 170℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 1:1) で精製した。得られた油状

物を4規定塩化水素-酢酸エチル溶液にて処理し、酢酸エチル-エタノールより結晶化し、表題化合物 477 mg を非晶状粉末として得た。

収率 72%。

融点 199-202 °C。

遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (3H, s), 1.65-1.85 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.16-2.57 (6H, m), 2.59 (2H, s), 2.79-3.09 (4H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 4.05-4.18 (2H, m), 7.15-7.34 (5H, m), 8.85 (1H, s)。

【0098】

#### 実施例 11

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド 塩酸塩 (309 mg, 0.7 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、濃塩酸 (1 mL) を加えアルゴン雰囲気下60°Cにて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、12規定水酸化ナトリウム水溶液にて弱塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物を、ヘキサンより結晶化し、表題化合物 203 mg を得た。

収率 77%。

融点 134-136 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, s), 1.71-1.88 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.20-2.48 (3H, m), 2.56 (2H, dd,  $J = 13.8, 19.5$  Hz), 2.78 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 2.87-3.98 (3H, m), 3.08 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 3.56 (2H, t,  $J = 16.6$  Hz), 7.13-7.33 (5H, m)。

【0099】

#### 実施例 12

2,3,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-5H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,7-テトラメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-インドール-1-カルバルデヒド (1.90 g, 6.95 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 及びメタノール (10 mL) 溶液に炭酸カルシウム (0.90 g, 9.0 mmol) 及びジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (2.66 g, 7.64 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物をろ過、減圧濃縮した。残渣に 5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 2.40 g を得た。

収率 86%。

融点 124-126 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53, 1.57 (3H, s), 1.63, 1.64 (3H, s), 1.67 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.14, 2.25 (3H, s), 2.78, 2.84 (2H, s), 2.99 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 3.26 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 3.43 (2H, s), 8.32, 8.96 (1H, s)。

【0 1 0 0】

### 実施例 1 3

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ [2,3-f] インドール

2,3,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-5H-フロ [2,3-f] インドール-5-カルバルデヒド (2.42 g, 6.06 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 36% 塩酸 (3 mL) を加え、窒素雰囲気下2.5時間加熱還流した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム (3.7 g, 44 mmol) の水-酢酸エチル混合物に滴下して中和、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して表題化合物 2.20 g を得た。収率 98%。分析用試料はヘキサンから再結晶した。

融点 100-104 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (6H, s), 1.64 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.10-2.60 (1H, br), 2.76 (2H, s), 2.92 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 3.18 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 3.41 (2H, s)。

【 0 1 0 1 】

実施例 1 4

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2-[(4-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール (1.11 g, 2.99 mmol)、4-フェニルピペリジン (723 mg, 4.48 mmol) 及び炭酸カリウム (826 mg, 5.98 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (6 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下180℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 744 mg を得た。

収率 62%。

融点 139-141 ℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.60-1.87 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.10-2.50 (3H, m), 2.51 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 2.61 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 2.72-2.84 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.93-3.05 (1H, m), 3.05 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 3.15-3.28 (1H, m), 7.13-7.37 (5H, m)。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 5

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[(3-フェニルピペリジノ)メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール 二塩酸塩

実施例 1 0 と同様の方法にて、3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール (343 mg, 1.0 mmol) と3-フェニルピペリジン (322 mg, 2.0 mmol) より表題化合物 196 mg を非晶状粉末として得た。

収率 44%。

遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44-1.46 (3H, m), 1.60-1.78 (2H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.01 (6H, s), 2.15-2.40 (4H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 2.73-3.25 (6H, m)

, 3.55 (2H, dt,  $J = 2.3, 8.3$  Hz), 7.10-7.32 (5H, m)。

【0103】

#### 実施例 16

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ベンズアゼピン-3-イルメチル)-2H-フロ[2,3-f]インドール 塩酸塩

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール (520 mg, 1.40 mmol)、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (309 mg, 2.10 mmol) 及び炭酸カリウム (387 mg, 2.80 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 180 °C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 5:1) に供し、油状物を得た。これをメタノールに溶解し、10% 塩化水素-メタノール溶液 (1.5 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 269 mg を得た。

収率 45%。

融点 141-145 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.33 (6H, br s), 1.60 (3H, s), 1.98 (6H, s), 2.53-3.84 (14H, m), 6.93-7.33 (4H, m)。

【0104】

#### 実施例 17

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[[4-(ジフェニルメチルアミノ)ピペリジノ]メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド

実施例 10 と同様の方法にて、3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド (371 mg, 1.0 mmol) と N-(ジフェニルメチル)-4-ピペリジンアミン (799 mg, 3.0 mmol) より表題化合物 679 mg を非晶状粉末として得た。

収率 89%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.60 (5H, m), 1.66-1.93 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.

05-2.22 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.46 (1H, m), 2.49 (2H, s), 2.73-3.00 (5H, m), 3.15 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 5.00 (1H, s), 7.15-7.37 (10H, m), 8.83 (1H, s)。

【0 1 0 5】

#### 実施例 1 8

N-(ジフェニルメチル)-1-[(3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン 三塩酸塩

実施例 1 1 と同様の方法にて、3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[[4-(ジフェニルメチルアミノ)ピペリジノ]メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール-5-カルバルデヒド (510 mg, 1.0 mmol) より表題化合物 487 mg を非晶状粉末として得た。

収率 75%。

遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28-1.46 (5H, m), 1.76-1.97 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05-2.19 (2H, m), 2.28-2.55 (3H, m), 2.69-3.07 (6H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 5.01 (1H, s), 7.15-7.39 (10H, m)。

【0 1 0 6】

#### 実施例 1 9

N-(ジフェニルメチル)-1-[(3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジンアミン 塩酸塩

実施例 1 0 と同様の方法を用いて3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドールと N-(ジフェニルメチル)-4-ピペリジンアミンから合成した。収率 92%。無晶形。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.07-2.26 (4H, m), 1.24 (6H, s), 1.32 (3H, s), 1.88 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.37-3.60 (9H, m), 2.62 (2H, s), 5.35-5.77 (1H, br), 7.10-7.54 (6H, m), 7.54-7.90 (4H, m)。

【0 1 0 7】

#### 実施例 2 0

3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,8-トリメチル-2-[[4-[3-(ジフェニルメチルオキシ)]



プロピル]ピペリジノ]メチル]-2H-フロ[2,3-f]インドール 二塩酸塩

実施例 10 と同様の方法にて、3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,8-トリメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール (343 mg, 1.0 mmol) と 4-[3-(ジフェニルメチルオキシ)プロピル]ピペリジン (619 mg, 2.0 mmol) より表題化合物 3 38 mg を非晶状粉末として得た。

収率 57%。

遊離塩基のNMRデータを以下に記載する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08-1.37 (4H, m), 1.42 (3H, m), 1.52-1.75 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06-2.19 (2H, m), 2.40 (1H, br), 2.50 (2H, dd,  $J = 13.8, 18.8$  Hz), 2.71-3.08 (6H, m), 3.42 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 5.32 (1H, s), 7.17-7.37 (10H, s)。

【0108】

実施例 21

N-メチル-N-[1-[(3,5,6,7-テトラヒドロ-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール-2-イル)メチル]-4-ピペリジニル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

3,5,6,7-テトラヒドロ-2-(ヨードメチル)-2,4,6,6,8-ペンタメチル-2H-フロ[2,3-f]インドール (372 mg, 1.00 mmol)、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン 塩酸塩 (427 mg, 1.50 mmol) 及び炭酸カリウム (485 mg, 3.51 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 180℃ で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 5:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 2 31 mg を得た。

収率 47%。

融点 147-150℃。

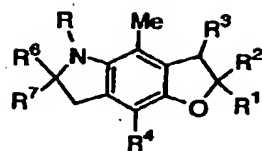
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.62-1.95 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.25-2.44 (2H, m), 2.50 (1H, d,  $J = 1$

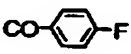

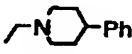
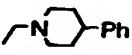
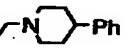
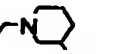



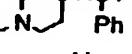
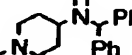
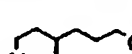
3.9 Hz), 2.60 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.70-2.84 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.94-3.10 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.83-4.04 (1H, m), 7.03 (1H, td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz), 7.21-7.32 (1H, m), 7.55 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz)

【 0 1 0 9 】

実施例 1 ないし 2 1 で得られた化合物の構造式を〔表 1〕に示す。

【表 1】



实施例番号	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	付加物
1	H	Me	Me	H	Me	H	H	
2	COCH <sub>3</sub>	Me	Me	H	Me	Me	H	
3	H	Me	Me	H	Me	Me	H	
4	H	Me	Me	H	<sup>t</sup> Bu	Me	Me	HCl
5	CHO	Me	CH <sub>2</sub> OH	H	Me	H	H	
6	CO- 	Me	Me	H	<sup>t</sup> Bu	Me	Me	
7	CHO	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	H	H	
8	H	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	H	H	
9	H	Me		H	Me	H	H	2HCl
10	CHO	Me		H	Me	H	H	HCl
11	H	Me		H	Me	H	H	
12	CHO	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	Me	Me	
13	H	Me	CH <sub>2</sub> I	H	Me	Me	Me	
14	H	Me		H	Me	Me	Me	
15	H	Me		H	Me	H	H	2HCl
16	H	Me		H	Me	Me	Me	HCl
17	CHO	Me		H	Me	H	H	
18	H	Me		H	Me	H	H	3HCl
19	H	Me		H	Me	Me	Me	HCl
20	H	Me		H	Me	H	H	2HCl
21	H	Me		H	Me	Me	Me	

## 【0110】

## 製剤例 1

(1) 実施例化合物 11	10.0g
(2) 乳糖	60.0g
(3) コーンスターチ	35.0g
(4) ゼラチン	3.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

化合物 10.0g と乳糖 60.0g 及び コーンスターチ 35.0g の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 30mL (ゼラチンとして 3.0g) を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃ で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク 及び アラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得る。

## 【0111】

## 製剤例 2

(1) 実施例化合物 11	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) コーンスターチ	50.0g
(4) 可溶性デンプン	7.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0g

化合物 10.0g と ステアリン酸マグネシウム 3.0g を可溶性デンプンの水溶液 70mL (可溶性デンプンとして 7.0g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0g 及び コーンスターチ 50.0g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得る。

## 【0112】

## 製剤例 3

(1) 実施例化合物 11	1.0g
(2) 乳糖	60.0g
(3) コーンスターチ	35.0g

(4)ゼラチン 3.0g

(5)ステアリン酸マグネシウム 2.0g

化合物 1.0g と乳糖 60.0g 及びコーンスターチ 35.0g の混合物を 10 重量 %ゼラチン水溶液 30mL (ゼラチンとして 3.0g) を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得る。

【0113】

#### 実験例

#### ラット脳ホモゲネート及びマウス経口投与における過酸化脂質生成抑制作用

脳ホモゲネートにおいて生成される過酸化脂質の定量は Stocks ら (Clin. Mol. Med. 47-215 (1974)) の方法に従って行った。動物は 10-13 週齢の Jcl:Wistar 系雄性ラット脳を用いた。断頭屠殺によりラットの大脳皮質を摘出し、氷冷したリン酸生理食塩水緩衝液 (50 mM pH 7.4) 中にてホモゲナイズ (日音マイクロホモゲナイザー、S-310E) 後、10,000 g で 10 分間遠心し (日立 CF15D 型、RT15A6 アングルロータ)、上清を実験に用いた。この上清を 3 倍量の同一緩衝液で希釈し、その 1 mL にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検薬を最終濃度が 0.0125, 0.025, 0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.80, 1.60  $\mu$ M になるように 10  $\mu$ L 添加し、37℃で 30 分間インキュベートした。反応は 35% 過塩素酸 200  $\mu$ L 添加により停止させ、13,000 g で 10 分間遠心した。この上清 1 mL に、50% 酢酸に溶解させた 2-チオバルビツール酸 (500mg/100mL) 0.5mL を添加し、95℃で 15 分間沸騰加熱したのち 532 nm の吸光度で定量した。化合物の各濃度における過酸化脂質生成量と DMSO 添加群の過酸化脂質生成量から阻害率を求め、次にその阻害率から化合物の IC<sub>50</sub> 値を求めた。

結果を〔表 2〕に示す。

【表 2】

実施例番号	I C <sub>50</sub> (μM)
1 1	0. 0 6 7
1 8	0. 3 6

以上の結果より、化合物（I）は優れた過酸化脂質生成抑制作用を有することがわかる。

【0 1 1 4】

【発明の効果】

本発明の化合物（I）又は（I'）は優れた過酸化脂質生成抑制作用を有し、  
過酸化脂質生成抑制剤として有用である。

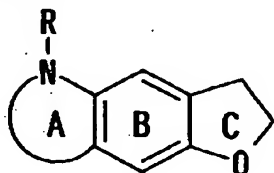
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れた過酸化脂質生成抑制剤を提供する。

【解決手段】式

【化 1】



〔式中、A環は更に置換基を有していてもよい非芳香族5ないし7員含窒素複素環を、B環は更に置換基を有するベンゼン環を、C環は更に置換基を有していてもよいジヒドロフラン環を、Rは水素原子又はアシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
氏 名 武田薬品工業株式会社

---